



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



CAIO MENDES DE FREITAS

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DEPRESSÃO: UMA PERSPECTIVA PSICONEUROIMUNOLÓGICA

Orientadora: Profa Dra. Cláudia Helena C. Mármora
Coorientadora: Profa. Dra. Alessandra Ghinato Mainieri

JUIZ DE FORA

2018

DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DEPRESSÃO: UMA PERSPECTIVA PSICONEUROIMUNOLÓGICA

Orientadora: Profa Dra. Cláudia Helena C. Mármora
Coorientadora: Profa. Dra. Alessandra Ghinato Mainieri

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Psicologia por Caio Mendes de Freitas.

JUIZ DE FORA

2018

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.

**Diabetes mellitus tipo 2 e depressão: uma perspectiva
psiconeuroimunológica / Caio Mendes de Freitas. – 2018.
124 f.**

Orientadora: Cláudia Helena Cerqueira Mármora

Coorientadora: Alessandra Ghinato Mainieri

**Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Juiz de Fora, Instituto de Ciências Humanas. Programa de Pós
Graduação em Psicologia, 2018.**

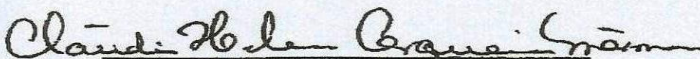
**1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Depressão. 3.
Psiconeuroimunologia. I. Mármora, Cláudia Helena Cerqueira ,
orient. II. Mainieri, Alessandra Ghinato , coorient. III. Título.**

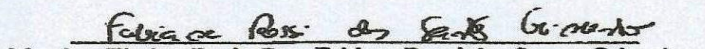
CAIO MENDES FREITAS

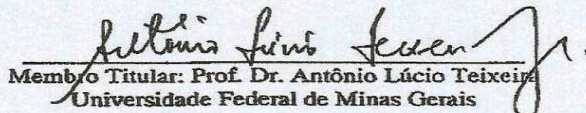
**DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DEPRESSÃO: UMA PERSPECTIVA
PSICONEUROIMUNOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Psicologia por Caio Mendes Freitas.

Dissertação defendida e aprovada em 28 de fevereiro de dois mil e dezoito, pela banca constituída por:


Orientador: Profa. Dra. Claudia Helena Cerqueira Marmora
Universidade Federal de Juiz de Fora


Membro Titular: Profa. Dra. Fabiane Rossi dos Santos Grincekov
Universidade Federal de Juiz de Fora


Membro Titular: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira
Universidade Federal de Minas Gerais

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico este trabalho à minha família, com imensa gratidão pelos valores aprendidos, uma vez que a família representa o principal alicerce da sociedade.

Expresso um sentimento de gratidão à minha orientadora Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira Mármora e coorientadora Profa. Dra. Alessandra Ghinato Mainieri, que supervisionaram seriamente esta pesquisa e contribuíram para meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

Grato à Profa. Dra. Maria Elisa Caputo Ferreira, pelo incentivo e confiança desde sempre na jornada em desenvolvimento como pesquisador.

Grato ao Prof. Manoel Mendonça Souza, pelas relevantes contribuições em meu processo de formação.

Agradeço ao centro especializado de condições crônicas em Juiz de Fora (MG) que possibilitou a execução do estudo. Grato também a todos os usuários do serviço que se disponibilizaram a participar e contribuir para a realização deste.

Agradeço aos professores Dra. Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov e Dr. Antonio Lucio Teixeira, por compor a banca examinadora da presente dissertação.

Grato a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal de Juiz de Fora por compartilharem seus conhecimentos científicos e experiências profissionais.

Grato à Universidade Federal de Juiz de Fora por proporcionar a formação e capacitação de profissionais na cidade de Juiz de Fora - MG.

EPIGRAFE

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

A presente pesquisa insere-se na perspectiva da psiconeuroimunologia e tem por objetivo investigar a sintomatologia depressiva, sua possível associação ao estresse psicológico e a marcadores endócrinos e imunológicos em pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) acompanhados em um centro especializado de condições crônicas em Juiz de Fora (MG). Participaram do estudo 92 pacientes com DM2, divididos nos seguintes grupos: sem depressão (n=58), depressão leve (n=12), depressão moderada (n=8) e depressão grave (n=13). Foram utilizados o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) como medida de depressão, a Escala de Estresse Percebido (PPS-10) para medir o estresse, a escala SF-6D para avaliação do estado de saúde, sobre religiosidade/espiritualidade (R/E) a Medida Multidimensional Breve de Religiosidade/Espiritualidade (BMMRS-P) e outra sobre a felicidade subjetiva (Brazilian Version of The Subjective Happiness Scale). Foram investigadas as diferenças entre os grupos quanto ao estresse, R/E, felicidade, estado de saúde, variáveis bioquímicas (HbA1c e o nível da glicemia em jejum) e imunológicas (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos). O tratamento estatístico foi realizado utilizando-se o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson para as variáveis categóricas e a análise de variância (ANOVA) e o teste de kruskal-wallis para as variáveis numéricas, seguidos de pos hoc tests (Bonferroni e Mann-Whitney, respectivamente). Obteve-se relações significativas (χ^2) entre o sexo (feminino) e depressão grave ($p=0,021$), assim como entre a dimensão fé religiosa/espiritual e gravidade do nível de depressão ($p=0,001$). Observou-se também uma associação significativa entre estresse percebido e depressão ($p=0,000$; $F=35,212$), assim como com estado de saúde ($p=0,000$; $F=20,333$) e o suporte religioso ($p=0,013$; $F=3,823$), bem como associações significativas entre experiências espirituais religiosas e níveis de depressão ($p=0,001$; $H=17,352$), superação religiosa/espiritual ($p=0,049$; $H=7,847$), auto-avaliação global religiosa/espiritual ($p=0,001$; $H=13,431$), e felicidade subjetiva ($p=0,000$; $H=20,514$). Os resultados do estudo podem auxiliar na elaboração de estratégias de promoção, prevenção e intervenção com foco na saúde mental de pacientes com DM, tais como psicoterapia, técnicas de relaxamento (meditação e yoga), assim como educação em diabetes, criando condições propícias para a evolução favorável da doença, tendo como consequência a melhoria geral na qualidade de vida destas pessoas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Depressão; Psiconeuroimunologia.

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the depressive symptomatology associated to psychological stress in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) in a specialized center of chronic conditions of Juiz de Fora – MG, in a psychoneuroimmunology framework. 92 patients with DM2, divided into four groups, took part in the study: no depression (n=58), mild depression (n=12), moderate depression (n=8) and severe depression (13). Depression [(Beck Depression Inventory (BDI-II)], stress (Perceived Stress scale (PPS-10)], health condition (SF-6D), religiousness/spirituality (R/E) (Brief Multidimensional Measurement of religiousness/Spirituality - BMMRS-P) and the subjective happiness (Brazilian Version of The Subjective Happiness Scale) were measured. The Pearson Qui-square test was used for categorical variables; analysis of variance (ANOVA) and kruskal-wallis test were used for numeric variables all at a significant $p < 0.05$, as well as pos hoc tests (Bonferroni and Mann-Whitny, respectively). A significant relationship (χ^2) between feminine gender and severe depression ($p=0,021$) was found, as well faith and levels of depression ($p=0,001$). Was also observed a significant relationship between perceived psychological stress and levels of depression ($p=0.000$; $F=35,212$), as well as health status ($p=0.00$; $F=20,333$) and religious support ($p=0.013$; $F=3,823$). In the Kruskal-Wallis test, there was a significant relationship between religious spiritual experiences and levels of depression ($p=0,001$; $H=17,352$), as well overcoming (religious / spiritual) ($p=0,049$; $H=17,352$), global self-assessment (religious / spiritual) ($p=0,001$; $H=13,431$) and subjective happiness ($p=0.000$; $H=20,514$). It is intended to use the data to elaborate strategies to promote and prevent, as well as to develop mental health interventions with diabetic patients and/or patients with other metabolic diseases aiming to create conditions for the favourable evolution of the disease, and a general improvement in the quality of life of these patients. Psychotherapy, relaxation techniques (such as meditation and yoga) as well as diabetes education may be relevant tools for more favorable prognoses in the evolution of the condition in question.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Depression; Psychoneuroimmunology.

LISTA DE TABELAS

Tabela-1: Características demográficas e bioquímicas dos pacientes sem depressão e com depressão.....	56
Tabela-2: Álcool, tabagismo, escolaridade, ocupação, estado civil e presença de comorbidades clínicas entre os grupos.....	57
Tabela-3: Comparação da proporção de pacientes que responderam sim ou não para as questões 1, 2 e 3 da dimensão da história religiosa/espiritual.....	63
Tabela-4: Comparação da proporção de pacientes em cada religião.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura-1: Proporção de pacientes com diabetes controlada em cada grupo.....	58
Figura-2: Comparação do estresse entre os grupos	59
Figura-3: Comparação do estado de saúde entre os grupos	60
Figura-4: Comparação da superação religiosa e espiritual (A), suporte religioso (B), religiosidade organizacional (C) e auto-avaliação global (D) entre os grupos.....	62
Figura-5: Comparação das experiências espirituais diárias (A), valores/crenças (B), perdão (C) e práticas religiosas particulares (D) entre os grupos.....	62
Figura-6: Comparação do comprometimento religioso (A), contribuição financeira para a comunidade religiosa ou causas religiosas (B) e horas semanais dedicadas às razões religiosas/espirituais (C) entre os grupos.....	63
Figura-7: Comparação da felicidade subjetiva entre os grupos.....	65
Figura-8: Comparação das dimensões somato-afetiva (A) e psicológica e cognitiva (B) entre os grupos.....	66

ABREVIACOES

ACTH:	Hormônio adrenocorticotropina
BDI-II:	<i>Beck Depression Inventory</i>
BMMRS-p:	Medida Multidimensional Breve de Religiosidade/Espiritualidade
HPA:	Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal
FLC:	Fator liberador de corticotropina
PNI:	Psiconeuroimunologia
PSS:	Perceived Stress Scale
R/E:	Religiosidade/espiritualidade
SF-6D:	Short Form Six-dimension
SNA:	Sistema nervoso autnomo
SNC:	Sistema nervoso central
SNP:	Sistema nervoso parassimpático
SNS:	Sistema nervoso simpático

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE.....	iv
RESUMO.	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.	viii
ABREVIACÕES.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1. MECANISMOS PSICONEUROIMUNOLÓGICOS, ESTRESSE E DEPRESSÃO.....	14
2.2. DEPRESSÃO E PSICONEUROIMUNOLOGIA.....	19
2.3. EIXO HPA, ESTRESSE E DEPRESSÃO.....	23
2.4. DIABETES MELLUTIS TIPO 2, DEPRESSÃO, ESTRESSE E PSICONEUROIMUNOLOGIA.....	29
2.5. PSICOLOGIA POSITIVA E SAÚDE: ESPIRITUALIDADE/RELIGIOSIDADE E FELICIDADE.....	39
3. HIPÓTESE.....	48
4. OBJETIVOS	
4.1. OBJETIVO GERAL.....	49
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
5. MÉTODO	
5.1. DELINEAMENTO.....	50
5.2. AMOSTRA.....	50
5.3. MATERIAIS E INSTRUMENTOS.....	50
5.3.1. INVENTÁRIOS DE INDICADORES PSICOSSOCIAIS.....	50
5.3.2. EXAME DE SANGUE.....	53
5.4. PROCEDIMENTOS.....	53
5.5. ANÁLISE DOS DADOS.....	54

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	56
6.2. COMPARAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA ENTRE OS GRUPOS.....	57
6.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DA DIABETES E NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	58
6.4. ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE PSICOLÓGICO PERCEBIDO E NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	59
6.5. ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO DE SAÚDE E NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	60
6.6. ASSOCIAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE/ESPIRITUALIDADE E NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	61
6.7. ASSOCIAÇÃO ENTRE FELICIDADE SUBJETIVA E NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	65
6.8. RELAÇÃO ENTRE AS DIMENSÕES SOMATO-AFETIVA E PSICOLÓGICA/COGNITIVA DA DEPRESSÃO COM OS NÍVEIS DE DEPRESSÃO.....	66

7. DISCUSSÃO.....67

7.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS.....	72
7.2. POSSIBILIDADE DE INTERVENÇÕES FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	74

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....76

9. REFERÊNCIAS.....77

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	101
---	-----

ANEXOS

ANEXO-1: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA.....	103
ANEXO-2: FORMULÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS.....	106
ANEXO-3: AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	107
ANEXO-4: AVALIAÇÃO DO ESTRESSE PSICOLÓGICO PERCEBIDO.....	110
ANEXO-5: AVALIAÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE.....	111
ANEXO-6: AVALIAÇÃO DE RELIGIOSIDADE/ESPIRITUALIDADE.....	113
ANEXO-7: AVALIAÇÃO DA FELICIDADE SUBJETIVA.....	120

1. INTRODUÇÃO

A Psiconeuroimunologia (PNI) é um campo de pesquisa que tem como um de seus principais precursores Robert Adler (1981), que criou o termo e pesquisou as relações complexas entre os sistemas psicológico, endócrino, imunológico e nervoso, explorando os processos de saúde, bem-estar e doenças. Neste campo, o objetivo é verificar quais são os fatores associados tanto ao prognóstico favorável quanto desfavorável de uma doença (crônica ou não) (Straub & Cutolo, 2017). Muitas evidências têm apontado para relações estreitas entre depressão, estresse, inflamação, dentre outras (Zunzain et al., 2013; Slavich & Irwin, 2014; Kiecolt-Glaser et al., 2015).

Em saúde verifica-se com certa frequência a associação entre estresse, depressão e processos inflamatórios a comportamentos de risco como o sedentarismo e tabagismo, uma vez que, quanto mais alto os níveis de estresse e depressão, maior a probabilidade da presença de comportamentos de risco. Evidências apontam que o sedentarismo e o tabagismo provocam a elevação dos níveis inflamatórios corporais, aumentando o risco para o surgimento de vários distúrbios, como diabetes e outras síndromes metabólicas. Ademais, tanto o estresse quanto a depressão propiciam a secreção aumentada de glicocorticóides (cortisol em seres humanos), podendo desencadear um enfraquecimento do sistema imunológico e conseqüentemente um aumento do risco da ocorrência de doenças (Lindgre; Kiecolt-Glaser, 2013; Jaremka et al., 2013).

No presente estudo será investigada a condição crônica do Diabetes Mellitus (DM) do ponto de vista da psiconeuroimunologia, visto que esta condição trata-se de uma doença metabólica crônica, com altas taxas de morbidade e mortalidade, acometendo parcela significativa da população, uma vez que mais de 13 milhões de pessoas convivem com a doença, representando 6,9% da população brasileira, sendo em termos de saúde pública uma situação grave de etiologia multifatorial (Iser et al., 2015; SBD, 2017). Os dois principais tipos de DM são: o DM tipo 1 (DM 1), caracterizado pela deficiência absoluta de secreção de insulina; e o DM tipo 2 (DM 2), verificado em 90 a 95% dos casos e definido como um estado de resistência à insulina, caracterizando-se por defeitos na ação e produção da insulina (Antônio, 2010; SBD, 2015-2016).

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2015-2016), em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de diabéticos no Brasil, na faixa etária de 20 a 79 anos, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035. Ainda conforme a SBD, o Estudo Multicêntrico acerca da Prevalência do Diabetes no Brasil demonstrou a influência da idade na prevalência da doença e constatou um incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes. Além disso, 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 (Abrahamian et al., 2016). Mais ainda, estudos clínicos apontam para uma relevante associação entre a evolução do DM e o aumento de risco de depressão e a piora de seu prognóstico. O risco de depressão maior é dobrado em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em comparação com a população em geral (Semenkovich et al., 2015). Além disso, os estudos também apontam que a depressão clinicamente significativa está associada a um aumento de 65% do risco de desenvolvimento de DM 2 (Campayo et al., 2010). Portanto, a depressão pode favorecer o desenvolvimento do diabetes, piorar seus sintomas e interferir com o autocuidado dos pacientes (Fráguas; Soares; Bronstei, 2009).

Pessoas diabéticas com sintomas depressivos apresentam riscos para um pior controle glicêmico, aumento e gravidade de complicações clínicas, e piora da qualidade de vida, aumentando a taxa de morbidade e mortalidade pela doença (Donald et al., 2013). Mais ainda, estudos transversais indicam que sintomas depressivos estão associados à resistência à insulina em pacientes de meia idade e idosos (Pan et al., 2008, Garcia-Rizo et al., 2013). Pela relação bidirecional entre o sistema imune e o sistema nervoso central, a depressão ainda associa-se com alterações do sistema imunológico, incluindo aumento de citocinas e células brancas do sangue, fortalecendo a associação entre depressão e marcadores inflamatórios (Buras et al., 2012). Há evidências consistentes de que existe uma relação entre a depressão e resposta imuno-inflamatória, tendo em vista o efeito adverso que tanto o estresse como a depressão exercem no sistema imunológico (Yurdakul et al., 2013). A leucocitose (aumento na contagem de glóbulos brancos) tem sido uma das descobertas mais consistentes na depressão. Em um estudo longitudinal, Seidel et al. (1996) revelam aumentos significativos nos números de leucócitos, plaquetas,

granulócitos e monócitos em pacientes deprimidos, com contagens de monócitos significativamente mais elevadas em comparação com o grupo controle, sugerindo uma explicação para a disfunção imunológica em estados depressivos. Maes et al. (1992) detectaram a leucocitose (aumento da taxa de leucócitos) em homens deprimidos, associada à neutrofilia (número aumentado de neutrófilos) e monocitose (aumento na contagem dos monócitos), sendo que, os resultados deste estudo apontam para uma correlação positiva entre a gravidade da depressão com o aumento dos parâmetros imunológicos. Foram identificadas ainda evidências de que tanto o estresse quanto a depressão estão associados ao aumento nas contagens de leucócitos (Tuğlu; Kara, 2003; Vismari et al., 2008) e neutrófilos e à diminuição na contagem de linfócitos (Tuğlu; Kara, 2003).

Estudos indicam o aumento da resistência à insulina associado não só a depressão, mas também ao estresse (Li et al., 2013). O estresse ativa tanto o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) quanto o sistema nervoso simpático, logo, fatores estressores afetam o sistema imunológico (Leonard; Myint, 2009). Os autores destacam que os referidos fatores envolvem uma complexidade de eventos, sendo que catecolaminas, glicocorticóides, endorfinas e outros neuropeptídeos desempenham ações importantes, interligando-se com neurotransmissores e o sistema endócrino. Já o estresse propicia o aumento de catecolaminas e os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR), as quais estão associadas ao aumento da resistência à insulina. O estresse crônico produz alterações na função imunológica, no sistema nervoso autônomo, eixo HPA e sistema nervoso central, propiciando implicações psiconeuroendocrinoimunológicas (Stapelberg et al., 2015).

O estresse aumenta os níveis de glicose e de resistência à insulina, sendo esta última um fator de risco para o surgimento da DM2 (Stapelberg et al., 2015). Além disso, existe forte evidência de que o estresse está associado ao comprometimento do controle glicêmico em pacientes diabéticos (Ortiz et al., 2011; Bralić Lang et al., 2015). Há evidências de que níveis moderados e altos de estresse correlacionam-se com concentrações mais altas de hemoglobina glicada, podendo ainda afetar os níveis glicêmicos em diabéticos de forma independente (Ortiz et al., 2011; Fujihara et al., 2012). Ademais, vale considerar que um paciente com DM2 que não tenha o adequado controle metabólico poderá ter complicações graves, como a neuropatia autonômica, tendo uma piora ainda maior do ponto de vista

psiconeuroendocrinoimunológico (Stapelberg et al., 2015). Piora esta devido a um pior funcionamento não apenas psicológico e endócrino, mas também neurológico, pois a relação entre os sistemas é bidirecional. Sendo assim, como a depressão e o estresse associam-se com implicações psiconeuroimunológicas, aumenta-se o risco de um prognóstico desfavorável da DM2. Logo, no presente estudo pretende-se verificar as relações entre estresse, depressão e diabetes com vistas a auxiliar na criação de estratégias de prevenção e intervenção com foco na saúde mental de pacientes com DM2. A melhoria na qualidade da saúde mental poderá levar a diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade associadas a diabetes. Além disso, fatores como R/E e nível de felicidade podem ser protetores em relação a saúde física e mental dos pacientes.

Um grande conjunto de pesquisas estabeleceu um relacionamento entre R/E e saúde física e mental (Park et al., 2016; Ironson et al., 2016; Pargament, Lomax; 2013; Campbell et al., 2010; dentre outras). O desenvolvimento do modelo biopsicossocial em saúde trouxe resultados consistentes de base psiconeuroimunológica, sugerindo que pensamentos positivos (incluindo aqueles de caráter espiritual/religioso) bem como uma visão de mundo geralmente positiva estão associados a melhora do estado de saúde. Compatível com modelos psiconeuroimunológicos de saúde, estas crenças positivas (ou seja, aspectos psicológicos) estão associados com alterações nas respostas fisiológicas ao estresse (por exemplo, aquelas neurológicas e endócrinas), propiciando melhor capacidade de defesa contra a doença (ação do sistema imunológico), que por sua vez, conduz a melhor saúde (Campbell et al., 2010).

A respeito do presente estudo, sabe-se que as principais evidências apontadas a favor da relação entre depressão e alterações imunológicas são provenientes de estudos de citocinas (glicoproteínas produzidas por células imunológicas – monócitos, macrófagos, e, principalmente, linfócitos), reconhecidas como os marcadores biológicos da depressão (Lichtblau et al., 2013). No entanto, estudos que envolvem as citocinas apresentam um alto custo financeiro, fator limitador que nos impediu de estudar esses marcadores fisiológicos, tendo em vista nossa carência de financiamento no cenário brasileiro atual de pesquisa. Portanto, foi investigado o funcionamento das células do sistema imunológico (leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos), que apesar de consistirem em uma medida inespecífica do funcionamento imune, podem nos fornecer algum parâmetro do funcionamento imunológico geral, e

acerca da produção de citocinas, em virtude das últimas serem produzidas pelas referidas células. Ademais, a contagem dos parâmetros imunológicos supracitados (leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos), já é executada através de exames de rotina (hemograma completo), tendo em vista que, se tratam de pacientes diabéticos e necessitam de submeterem-se a exames periódicos (os quais não têm custo financeiro).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. MECANISMOS PSICONEUROIMUNOLÓGICOS, ESTRESSE E DEPRESSÃO

As relações entre estado psicológico, sistema nervoso central e sistema imunológico se manifestam através de uma rede complexa de comunicações bidirecionais, nas quais o sistema imunológico influencia o funcionamento do sistema nervoso e o estado mental afeta o funcionamento do sistema imunológico (Godbout e Glaser, 2006; Marques et al., 2007). A PNI fornece insights para compreendermos a fisiopatologia relacionada aos processos imunológicos, propondo-se a verificar o impacto das variáveis psicológicas nos sistemas imunológico, nervoso e endócrino, e vice-versa (Gazzaniga e Heatherton, 2005).

Historicamente, a PNI é uma disciplina antiga que ressurgiu no campo da psiquiatria, como resultado do aumento de interesse em medicina psicossomática e na abordagem holística da saúde e da doença. Na disciplina defende-se que a interação bidirecional entre os sistemas nervoso, imunológico e endócrino influenciam categoricamente a saúde e a susceptibilidade à doença (Leonard; Myint, 2009). Conforme Leonard e Myint (2009), o interesse em interações mente-corpo e processos de saúde-doença estimularam a necessidade de integrar dentro de um esquema conceitual as interações entre os sistemas nervoso, imunológico e endócrino. A PNI constitui, portanto, uma tentativa rigorosa para lidar com a complexidade destes fenômenos, contrastando com uma visão reducionista da neurociência.

Os efeitos adversos do estresse, depressão, luto, dentre outros, na saúde física e mental, são conhecidos desde a antiguidade, nas propostas de inter-relação entre a mente e o corpo de diferentes escolas de filosofia gregas. É um achado comum, por exemplo, que os eventos adversos podem aumentar a susceptibilidade a infecções do trato respiratório superior, a hostilidade pode elevar a probabilidade de doença cardíaca, enquanto que, inversamente, um forte apoio social e uma atitude otimista pelo paciente podem prolongar a expectativa de vida de um doente com câncer (Leonard; Myint, 2009).

O estresse psicológico crônico propicia o desequilíbrio imunológico, ocasionando processos fisiopatológicos como a elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-6. Níveis aumentados de IL-6 relacionam-se com várias patologias, como doença cardiovascular, diabetes

tipo 2, piora da saúde mental e entre outros. A produção de citocinas pró-inflamatórias que influenciam estas e outras condições pode ser diretamente estimulada por emoções negativas e experiências estressantes (Godbout e Glaser, 2006). As emoções impactam a saúde através de várias vias, podendo promover efeitos indiretos ou diretos. Indiretamente através de comportamentos de saúde ou de adesão a regimes médicos, e diretamente por meio de alterações no funcionamento do sistema nervoso central, dos sistemas imunológico, endócrino e cardiovascular (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Pesquisas sobre as interações entre o cérebro e o sistema imunológico demonstram conexões bidirecionais entre os sistemas neural, neuroendócrino e o sistema imunológico, através do sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso central (SNC) regula o sistema imunológico através das vias neuronais e neuroendócrinas, que são o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema simpático adrenomedular, componentes primários de reação ao estresse. Em situações de estresse, ativa-se o sistema nervoso simpático e o córtex da glândula supra-renal libera o cortisol e sua medula libera as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). Já o sistema imunológico sinaliza processos inflamatórios para o SNC por meio da ação das citocinas (Palma et al., 2007; Marques-Deak; Sternberg; 2004). As citocinas são glicoproteínas que participam da comunicação não apenas entre células do sistema imunológico, mas também de outras células localizadas nos sistemas nervoso e endócrino, incluindo neurônios e células da glia dentro do próprio SNC, localizadas em diferentes regiões, tais como hipotálamo, hipocampo e núcleos da base.

O sistema imunológico é inervado pelo sistema nervoso simpático (SNS). Células do sistema imunológico possuem receptores para determinados tipos de neurotransmissores, como catecolaminas e neuropeptídeos, assim como para hormônios provenientes do eixo HPA. Ademais, o sistema parassimpático, através do nervo vago, tem contribuição na conexão bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico, através da liberação de citocinas. A principal produção de citocinas ocorre pelas células do sistema imune periférica (Vismari et al., 2008). Tais citocinas ligam-se aos receptores nas células dos paragânglios próximos ao nervo vago, ativando o nervo vago e a região do córtex cerebral onde o vago se projeta, a área do núcleo do trato solitário. Ademais, as citocinas podem também exercer efeitos nos neurônios produtores de hormônio liberador de corticotrofina e podem atuar nas células

endoteliais da vasculatura cerebral ou nas células gliais nos órgãos circumventriculares, promovendo a síntese e a liberação de mensageiros secundários que, ativam os neurônios do hipotálamo. Assim, por meio dessas vias, os sistemas nervoso e endócrino podem promover um efeito direto sobre o sistema imunológico, indicando uma relação bidirecional entre o eixo HPA e o sistema imunológico (Marques, Cizza, Sternberg; 2007; Palma et al., 2007).

O sistema endócrino sofre influências diretas dos estados psicológicos, uma vez que tanto o estresse quanto a depressão ativam o eixo HPA, promovendo a secreção de hormônios pituitários e adrenais que têm múltiplos efeitos sobre a função imunológica e cardiovascular, uma vez que ativa o SNS e eleva a secreção de glicocorticóides. Assim, os estressores psicossociais podem elevar significativamente os principais hormônios do estresse (catecolaminas e cortisol), e esses hormônios têm efeitos que induzem o comprometimento da função imunológica. Ademais, indivíduos angustiados tendem a ter vários comportamentos de risco para a saúde, como má qualidade de sono, maior propensão ao abuso de álcool e outras drogas, inadequada nutrição e menos exercício físico. Tais comportamentos levam a resultados imunológicos e endocrinológicos desfavoráveis. Embora o sistema endócrino e os comportamentos de saúde sejam provavelmente as principais vias pelas quais fatores psicológicos influenciam a função imunológica, existem outras vias, como por meio da inervação do SNS de órgãos linfóides como o baço (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

O estresse ativa as respostas imunes inatas e as vias de sinalização inflamatórias, através da ativação das glândulas supra-renais e conseqüente secreção alterada de glicocorticóides (cortisol em humanos) que leva a uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, e essa ativação é uma via relevante na associação entre o estresse e diversos problemas de saúde (Miller, 2008). Estudos têm apontado processos inflamatórios como um mecanismo fisiológico comum em várias doenças, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, dentre outras (Voinov; et al., 2013). Durante o estresse crônico em seres humanos, alterações das vias neuroendócrinas e imunes contribuem para o surgimento de várias patologias, uma vez que levam ao aumento da inflamação e diminuição da sinalização de glicocorticóides, sendo que a elevação prolongada de cortisol leva à dessensibilização de seus receptores centrais. A resistência a glicocorticóides é observada em condições relacionadas ao estresse, como na depressão

(Miller, 2008). As evidências mais consistentes de que o sistema neuroendócrino e o sistema nervoso simpático são mediadores primários na alteração imunológica em seres humanos são provenientes de estudos laboratoriais de estresse agudo (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Um bom funcionamento do sistema imunológico é fundamental para a saúde, sendo que alterações imunológicas mal-adaptativas podem influenciar a etiologia, progressão e/ou gravidade de uma variedade de distúrbios ou doenças. Não é surpreendente que condições ou processos que influenciam a função imunológica possam ter diversas implicações desfavoráveis para a saúde (Kiecolt-Glaser et al., 2002). O estresse agudo pode fortalecer a função imune, pois através da resposta de “luta ou fuga” do SNS, ativa-se o eixo HPA, preparando-se o organismo para a ação, aumentando-se a frequência cardíaca, o transporte sanguíneo aos músculos esqueléticos, e a concentração de glicose no sangue (Godbout e Glaser, 2006). No entanto, a produção de glicocorticóides é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e quando há uma secreção aumentada desses hormônios esteróides, observa-se um efeito de imunossupressão, reduzindo-se a produção de linfócitos e, diminuindo-se a produção de anticorpos no combate a agentes potencialmente perigosos à saúde, mesmo que esses efeitos sejam mais marcantes em animais do que em seres humanos (Solomon e Moos; 1964; Faro e Pereira, 2013; Zuardi; 2014).

Os estressores agudos provocados em laboratório têm duração média de meia hora ou menos e provocam alterações imunes transitórias. Tanto os estressores de curto prazo quanto de longo prazo são associados a declínios nos aspectos funcionais da imunidade, no entanto, em contraste com o declínio no número de linfócitos associados a estressores naturais de longo prazo, os estressores laboratoriais parecem aumentar o número de células de linfócitos em algumas subpopulações. A secreção aguda de hormônios em resposta ao estresse, particularmente as catecolaminas, propiciam a alteração de vários aspectos da função imune (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Do ponto de vista imunológico, a ativação aguda do eixo HPA mediada pelo SNS aumenta o transporte de leucócitos (glóbulos brancos do sangue) e melhora a resposta imune adaptativa. No entanto, o estresse agudo está associado às respostas hiperimunes, podendo trazer respostas alérgicas, asma e entre outros. Todavia, evidências consistentes indicam que o estresse psicológico crônico é imunossupressor, atrasando inclusive o processo de cicatrização de feridas, piorando o curso da doença infecciosa, e pode

até ser um fator de risco para o desenvolvimento e progressão de tumores (Godbout e Glaser, 2006). Assim, como a resposta imune desempenha um papel importante nos estágios iniciais da cicatrização de feridas, estresses cotidianos associados às situações corriqueiras como a realização de exames acadêmicos, podem retardar significativamente o reparo de uma ferida (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Evidências apontam que a desregulação de citocinas pró-inflamatórias seria um marcador de inflamação crônica comum em várias doenças em adultos mais velhos, com especial ênfase à IL-6 (Kiecolt-Glaser et al., 2002). A IL-6 tem demonstrado predizer o início da incapacidade em pessoas idosas e tanto a IL-6 como a PCR estão associadas ao risco de mortalidade (Taaffe et al., 2000). As citocinas são substâncias proteicas liberadas pelas células, especialmente por linfócitos (interleucinas) e macrófagos (monocinas), além de astrócitos e microglia (SNC) que servem como sinais para regular a resposta imune sobre lesões e infecções (Moreira; Mello Filho; 1992).

Mais ainda, as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF) promovem a inflamação, uma reação benéfica nas respostas imunes precoces à infecção e à lesão. As ações primárias dessas citocinas referem-se a atrair células imunes para o local da infecção ou lesão, fazendo com que essas células tornem-se ativadas para responder. Ações secundárias incluem alterações na fisiologia que promovem a inflamação, como alterações no metabolismo e regulação da temperatura. As citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-10 e IL-13 atenuam a resposta imunitária, promovendo por exemplo uma diminuição da função celular e síntese de outras citocinas (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

A resposta inflamatória do sistema imunológico pode ser desencadeada de várias maneiras, incluindo infecção e trauma. Os mecanismos associados com a inflamação são relevantes na resolução de infecções e reparação do dano tecidual, no entanto, infecções crônicas ou recorrentes podem provocar alterações patológicas. Como exemplo, os baixos níveis de inflamação persistente podem resultar quando processos infecciosos crônicos como a doença periodontal, infecções do trato urinário, doença pulmonar crônica e doença renal crônica, persistentemente estimulam o sistema imunológico, com as maiores repercussões entre os idosos que já mostram doenças relacionadas à idade na produção de IL-6 (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

2.2. DEPRESSÃO E PSICONEUROIMUNOLOGIA

O campo da psiconeuroimunologia se desenvolveu o suficiente para fornecer evidências convincentes da relação entre a depressão e a disfunção do sistema imunológico. A depressão tem um efeito distinto e direto sobre os sistemas imunes, inato e adaptativo, refletindo na imunidade celular. Diferentes estudos apontam existir uma relação entre a depressão e resposta imuno-inflamatória, bem como sobre o efeito adverso que tanto o estresse como a depressão exercem no sistema imunológico (Yurdakul et al., 2013; Voinov et al., 2013; Stuart e Baune, 2012; Marques, Cizza, Sternberg; 2007; Seidel et al., 1996; Maes et al., 1992). Emoções negativas também podem contribuir indiretamente para o desequilíbrio imunológico através da superprodução de citocinas pró-inflamatórias (Kiecolt-Glaser et al., 2002). Estudos transversais e longitudinais, envolvendo medidas autonômicas, neuroendócrinas, e da função imunológica, indicam alterações fisiológicas que ocorrem em episódios depressivos (Irwin, 2002). Esses achados apresentam relevantes implicações clínicas, uma vez que com a manutenção de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias aumenta-se o risco do desenvolvimento de vários transtornos, como a diabetes (Marques, Cizza, Sternberg; 2007), ou eleva-se o risco de piora da doença.

A hipótese inflamatória da depressão sustenta uma relação bidirecional entre inflamação e depressão (Maes et al., 2009; Maes, 2010; Stuart & Baune, 2012), sugerindo que os sintomas depressivos podem ser causados pela ativação do sistema imunológico, tanto periféricamente quanto centralmente, e os substratos neurobiológicos da depressão podem causar a ativação do sistema imunológico (Stuart & Baune, 2012). Dentre as principais hipóteses neurobiológicas da depressão, o modelo predominante de sua etiologia ainda é o modelo de monoamina. Neste modelo os sintomas depressivos são provenientes de alterações no metabolismo ou atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos, principalmente serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) (Graeff e Brandão, 1993; Stuart & Baune, 2012). Estas alterações representam o principal foco da medicação antidepressiva atual (Stuart & Baune, 2012).

A depressão correlaciona-se com alterações do sistema imunológico, incluindo aumento de citocinas, linfócitos e células brancas do sangue, fortalecendo a associação entre depressão e marcadores inflamatórios. Através de estudos longitudinais, foram verificadas relações significativas entre depressão maior e doenças físicas imunologicamente relacionadas, tais como alergias e asma (Kumar, 2004).

Evidências apontam que homens e mulheres deprimidas apresentaram proteína C reativa elevada, contagem de glóbulos brancos (leucócitos) elevada, além de aumento dos marcadores de coagulação. Além de aumentar a resposta inflamatória, a depressão aumenta a incidência de comportamentos comprometedores à saúde, tais como sedentarismo e tabagismo (Kendall-Tackett, 2009). Logo, mecanismos neuroendócrinos e práticas de saúde fazem um elo da depressão com a imunidade (Hebert; Cohen, 1993).

Muitas evidências demonstram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias na depressão (Marques, Cizza, Sternberg; 2007), glicoproteínas que representam marcadores específicos de inflamação. Em meta-análise realizada por Dowlati et al (2010) com 24 estudos, há evidências de concentrações significativamente elevadas de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6) em sujeitos com depressão em comparação com o grupo-controle. Essas substâncias podem afetar vários comportamentos, tais como sono, apetite, comportamento sexual, atividade motora, bem como a memória (Marques, Cizza, Sternberg; 2007). As propriedades de sinalização das citocinas são semelhantes a hormônios clássicos do sistema endócrino, e as citocinas podem ser diferenciadas em duas classes básicas com base em seus efeitos sobre a resposta imune: pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A literatura que reforça evidências de que a depressão induz a inflamação crônica associa-se com o reconhecimento de que a inflamação crônica por si só representa a base da patogênese em muitas condições médicas, como doenças cardíacas (aterosclerose e doença arterial coronariana, como exemplo), doença de Alzheimer (tendo mediadores inflamatórios como relevantes fatores de risco, apesar dessa demência progressiva ter etiologia desconhecida) vários tipos de cânceres (sendo a inflamação um fator crítico para a progressão tumoral), doenças auto-imunes como esclerose múltipla e artrite reumatóide, transtornos psiquiátricos (como depressão maior e esquizofrenia), obesidade e diabetes (Voinov et al., 2013; Hansson, 2005; Wyss-Coray, 2006; Coussens e Werb, 2002; Capuron et al., 2001; Frasurre-Smith e Lespérance 2008; Kronfol e Remick, 2000; Sridhar, 2007). A depressão nessas condições clínicas aumenta as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) e outros biomarcadores inflamatórios múltiplos, intensificando o processo inflamatório e tornando-o crônico (Voinov et al., 2013; Johansson et al., 2012). Sujeitos idosos que apresentaram sintomas depressivos leves e crônicos tiveram comprometimento da função imune, incluindo respostas

consistentemente mais pobres de células T durante um período de 18 meses. Estudos sugerem que mesmo alterações leves de humor podem estar associadas com deficiências imunitárias em idosos e que estes efeitos podem ser piores com o avanço da idade (Lutgendorf; Costanzo, 2003). Além do impacto da depressão sobre as respostas e doenças imunológicas e endócrinas, também há evidências de que o sistema imunológico tem um impacto nas respostas neuroendócrinas e comportamentais da depressão (Souza et al., 2015).

Este impacto procede através das citocinas pró-inflamatórias, tendo papel relevante na fisiopatologia da depressão (Kiecolt-Glaser et al., 2002; Miller, 1998). A depressão maior é frequentemente acompanhada pela ativação das respostas imunoinflamatórias. Indivíduos com depressão maior apresentam aumento de leucócitos sanguíneos periféricos, incremento da razão CD4 + / CD8 +, elevação na concentração plasmática de proteínas de fase aguda (como proteína C reativa), diminuição na resposta celular a mitógenos, redução do número de linfócitos e da atividade de células NK, além de um aumento nos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores. Em decorrência desses achados, várias teorias afirmam que a depressão é um fenômeno psiconeuroimunológico (Vismari, Alves, Neto; 2008).

A inflamação também pode levar ao desenvolvimento da depressão, em decorrência da capacidade do estresse de ativação do sistema imunológico (Jehn et al., 2010; Stuart e Baune, 2012). Tanto na literatura com seres humanos quanto com modelos animais, há evidências de que o estresse agudo e crônico pode ativar determinadas reações no sistema imunológico. Em humanos, o estresse eleva os níveis das citocinas IL-6 e acarreta em um aumento na atividade do NF – B, e ratos expostos ao estresse agudo também apresentam elevações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente da IL-6 (Stuart e Baune, 2012). Ademais, estados psicológicos como solidão, isolamento social percebido e angústia interpessoal elevam os marcadores inflamatórios (Jaremka et al., 2013). O afeto negativo é associado com a desregulação imunológica em vários estudos que abrangem tanto depressão clínica e estresse crônico quanto mudanças de humor transitórias induzidas por manipulações laboratoriais (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Resultados demonstram evidências significativas para uma relação entre o estresse e as diminuições nas medidas imunes funcionais (resposta proliferativa aos mitógenos e atividade de células assassinas naturais). Ademais, o estresse também está relacionado com números e percentagem de glóbulos brancos circulantes, níveis de imunoglobulina e títulos de anticorpos para herpesvírus (Herbert & Cohen, 1993). Existe uma evidência consistente de que o estresse impede a resposta imune a desafios infecciosos, aumentando os riscos de contágio e episódios de doença prolongada. Estados afetivos como depressão e ansiedade podem afetar diretamente as células do sistema imunológico, que regulam a secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Ademais, emoções negativas também podem contribuir para infecções prolongadas ou crônicas ou para cicatrização tardia da ferida, processos que indiretamente aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas mudanças provavelmente serão maiores e levarão a maiores riscos à saúde entre os idosos, que já mostram aumentos relacionados à idade na produção de IL-6 (Kiecolt-Glaser et al., 2002). No sistema nervoso periférico, as citocinas regulam componentes complexos da resposta imunológica, tanto respostas inatas quanto adaptativas. No cérebro, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e neuronal (Marques, Cizza, Sternberg; 2007).

Para reforçar evidências de relações causais entre estressores psicossociais e o desenvolvimento de doenças infecciosas (Kiecolt-Glaser et al., 2002), pesquisadores inocularam os indivíduos com uma variedade de vacinas, como em amostras de estudantes de medicina diante do estresse acadêmico, em cuidadores de pacientes com demência progressiva sob estresse crônico, e verificando-se inclusive o efeito de variáveis da personalidade e outras variáveis psicológicas (Glaser et al., 1992, Kiecolt-Glaser et al., 1996, Morag et al., 1999, Vedhara et al., 1999). As respostas imunes a vacinas demonstraram alterações clinicamente relevantes em indivíduos sob estresse comparando-se com condições controladas (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Em coerência com a hipótese inflamatória da depressão, que é sustentada através de várias evidências de níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandina E2 (PGE2) em pacientes com transtorno depressivo maior, vários ensaios clínicos utilizaram medicações anti-inflamatórias como o celecoxib (inibidor da ciclooxigenase) ou etanercept (inibidor do TNF- α) na terapia adjuvante aos

antidepressivos tradicionais no tratamento da depressão (Voinov et al., 2013; Johansson et al., 2012 ; Vismari et al., 2008). Isto se justifica em função de um número significativo de pacientes com transtorno depressivo maior não responderem de maneira satisfatória aos tratamentos farmacológicos dos antidepressivos, pois, embora haja uma deficiência na neurotransmissão monoaminérgica como uma das bases etiológicas da depressão, processos inflamatórios podem também contribuir para o seu desenvolvimento (Johansson et al., 2012).

2.3. EIXO HPA, ESTRESSE E DEPRESSÃO

O eixo HPA desempenha um papel central na resposta ao estresse humano, secretando o cortisol, que está principalmente envolvido no ciclo circadiano. Estudos indicam uma correlação entre desregulação do eixo HPA e depressão associada a uma variedade de fatores de risco, como obesidade abdominal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensão e intolerância à glicose (Voinov et al., 2013). Fatores estressores propiciam a ativação do eixo HPA, uma vez que, em situações de estresse, o hipotálamo secreta o hormônio fator liberador de corticotropina (FLC), estimulando a hipófise a liberar o hormônio ACHT. O ACHT atua no córtex adrenal para a liberação de glicocorticóides (cortisol em seres humanos), que são hormônios esteróides secretados pelas glândulas adrenais (supra-renais). Os glicocorticóides produzem os efeitos corporais do estresse, em especial auxiliando na conversão de proteínas em glicose com a finalidade de atender as necessidades de energia. O estresse ainda ativa o sistema nervoso simpático e há a liberação de catecolaminas (neurotransmissores como noradrenalina e adrenalina) (Gazzaniga e Heatherton, 2005).

O estresse psicológico (agudo ou crônico), que leva a uma ativação do eixo HPA, poderia predizer a depressão maior (e muitas vezes se associa a ela), tendo em vista que o estresse propicia alterações neurobiológicas que predizem anormalidades desse eixo, nesse caso, a hiperativação do mesmo (Mello et al., 2007). A hiperatividade do eixo HPA é consistentemente associada com a depressão nos seres humanos, sendo que, o referido eixo neuro-endócrino tem base etiológica para esse transtorno mental (Juruena e Cleare, 2007; Mello et al., 2007; Stuart & Baune, 2012). Embora os glicocorticóides (cortisol em humanos) ou corticosterona em ratos sejam conhecidos como hormônios potencialmente

antiinflamatórios, níveis elevados de glicocorticóides, resultantes da hiperativação do eixo HPA, podem relacionar-se com níveis elevados de citocinas inflamatórias em pacientes com depressão (Edwards et al., 2010; Jehn et al., 2010; Maes et al., 1993). As células do sistema imunológico periféricas de pacientes deprimidos apresentam dessensibilização dos receptores de glicocorticóides, uma vez que, a resistência aos glicocorticóides pode ser uma característica primária da depressão maior (Stuart e Baune, 2012; Vismari et al., 2008; Miller e Raison, 2006).

O estresse psicológico se define como o estresse percebido que impacta a habilidade pessoal de lidar com os eventos da vida, e tem efeito direto na função imune e saúde geral, sendo que evidências revelam que, a duração e o curso do estresse predizem a alteração imunológica e qualquer prognóstico em saúde (Godbout e Glaser, 2006). Pesquisas sobre as associações entre o sistema imunológico e a psicofisiologia do estresse ressaltaram a importância de aspectos emocionais associados a uma variedade de doenças físicas (Solomon e Moos; 1964; Faro e Pereira; 2013; Almada et al., 2014). Aspectos da personalidade relacionam-se com a resposta imunológica, uma vez que variáveis psicológicas associam-se com disfunções imunológicas, representando um impacto na patogênese de diversas condições médicas. Além disso, a progressão e o curso da doença estão relacionados também com fatores emocionais. Alterações imunológicas estão relacionadas ao estresse emocional, ansiedade e depressão, sendo que, esses aspectos psicológicos relacionam-se com a elevação do ACHT.

O estresse ativa tanto o eixo HPA e o SNS, e, por conseguinte, não é surpreendente verificar-se que fatores estressores afetam o sistema imunológico. Existe uma alteração na função dos linfócitos (diminuição da proliferação), contudo, nem todos os fatores de estresse produzem alterações idênticas no sistema imune. Para além das alterações funcionais no sistema imune associadas com estresse crônico e depressão, alterações estruturais em alguns órgãos também ocorrem. A resposta do sistema imunológico causada pelo estresse envolve uma complexidade de eventos, sendo que, catecolaminas, glicocorticóides, endorfinas e outros neuropeptídeos desempenham ações importantes. Estas mudanças estão interligadas com os sistemas endócrinos e neurotransmissores. A evidência de que a ativação do sistema imune está associada com os sintomas de depressão é demonstrada pelo aumento dos sintomas depressivos em

pacientes sem doenças psiquiátricas serem tratados com citocinas pró-inflamatórias interferons (IFN) (Leonard; Myint, 2009).

Anomalias autonômicas, neuroendócrinas e imunes encontradas no estresse e depressão podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares. Evidências apontam que o estresse e a depressão podem induzir aumentos bem como diminuições da função imunológica e produção de citocinas, dependendo das medidas do sistema imunológico e da cronicidade do estresse (Irwin, 2002). O estresse propicia o aumento de catecolaminas e os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR) associada ao aumento da resistência à insulina. Os resultados do eixo HPA superativado pelo estresse com persistente aumento dos níveis de cortisol, traz o aumento da adiposidade central e aumento da resistência à insulina. Destaca-se que há um crescente reconhecimento do papel da inflamação imunomediada como um processo fisiopatológico em comum às muitas doenças crônicas e transtornos mentais (Voinov et al., 2013).

Através de descobertas a respeito do impacto do afeto negativo e suporte social, aspectos da personalidade ou estilos de enfrentamento associados com estados de humor negativos ou relações sociais podem demonstrar claramente correlatos imunológicos em determinadas circunstâncias. Estilos de personalidade estão associados a parâmetros imunológicos ou imunidade, como por exemplo, a repressão, sensibilidade à rejeição, estilo atributivo e sociabilidade foram associados com contagens de leucócitos alteradas no sangue periférico e função imune celular desregulada (Kiecolt-Glaser et al., 2002; Segerstrom, 2000). Pesquisas demonstram diferenças imunológicas entre os participantes que revelam eventos traumáticos em comparação com o grupo controle (Kiecolt-Glaser et al., 2002). Como exemplos, sujeitos com alta hostilidade exibiram aumento significativamente maior na citotoxicidade de células NK do que indivíduos com baixa hostilidade (Christensen et al., 1996), e participantes que tiveram oportunidade de expressarem experiências traumáticas mostraram níveis de anticorpos significativamente mais elevados contra a hepatite B e números significativamente menores de linfócitos T helper circulantes e basófilos em comparação ao grupo-controle (Petrie, et al., 1995).

Neste estudo de Petrie et al. (1995), a repressão de fortes emoções relacionou-se com pior imunidade e um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças. Uma ampla literatura apóia a

hipótese de que fatores psicossociais têm relações clinicamente significativas com resultados em saúde relacionados à resposta imunológica, incluindo doenças infecciosas, câncer, cicatrização de feridas, doenças auto-imunes e HIV. Ao mesmo tempo, existem evidências empíricas diretas limitadas para as vias imunitárias responsáveis por estas relações, em parte devido a questões metodológicas (por exemplo, o tempo das amostras de sangue). Em estudos de psiconeuroimunologia com humanos, amostras de sangue periférico podem apresentar limitações por não refletirem processos imunológicos importantes que ocorrem nos órgãos linfóides ou outras regiões, como a pele. Sendo assim, estudos futuros requerem uma atenção mais cuidadosa quanto aos refinamentos metodológicos nas medidas imunológicas, endócrinas e neurais. (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

O estresse psicológico crônico prejudica a relação normal entre o sistema nervoso central e o imunológico (Demas; Carlton, 2015), uma vez que propicia a desregulação imune, ocasionando processos fisiopatológicos como a elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, a interleucina (IL)-6 (Godbout e Glaser, 2006). Níveis aumentados de IL-6 relacionam-se com várias patologias, como doença cardiovascular, diabetes tipo 2, piora da saúde mental e etc. A produção de citocinas pró-inflamatórias que influenciam estas e outras condições pode ser diretamente estimulada por emoções negativas e experiências estressantes (Godbout e Glaser, 2006). As emoções representam impacto para a saúde através de várias vias, podendo promover efeitos indiretos ou diretos, indiretamente através de comportamentos de saúde ou de adesão a regimes médicos, e diretamente por meio de alterações no funcionamento do sistema nervoso central, dos sistemas imunológico, endócrino e cardiovascular (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

O estresse promove a ativação do eixo HPA, estimulando a liberação do ACTH, tendo ação sob as glândulas supra-renais, e propiciando a liberação dos glicocorticóides (GC) (Godbout e Glaser, 2006). A produção de glicocorticóides é regulada pelo ACTH, e quando há uma secreção aumentada dos mesmos, se observa um efeito de imunossupressão, reduzindo-se a produção de linfócitos e, diminuindo-se a produção de anticorpos no combate a agentes potencialmente perigosos à saúde, mesmo esses efeitos sendo mais marcantes em animais do que em seres humanos (Solomon e Moos; 1964). Com o estresse crônico, temos uma secreção aumentada de glicocorticóides, o que dessensibiliza receptores centrais de

macrófagos, causando uma resposta imunossupressora, comprometendo-se a produção de anticorpos contra invasores potencialmente perigosos ao organismo, diminuindo-se inclusive a produção de IL-2 e elevando-se níveis séricos de IL-6, fato que é fator de risco para o surgimento de doenças relacionadas com o envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer, piora da saúde mental (como depressão e transtorno cognitivo, por exemplo) (Godbout e Glaser, 2006).

Identificam-se evidências consistentes de um papel etiológico da IL-6 na depressão, mas ao mesmo tempo, existe uma relação do envelhecimento com processos inflamatórios e sintomas depressivos. Dessa forma, o estresse psicológico crônico pode ter impacto significativo na morbidade e mortalidade, principalmente em sujeitos mais idosos (Godbout e Glaser, 2006), tendo em vista que há uma diminuição da função imune com a idade, especialmente quanto aos aspectos funcionais da resposta imunitária celular (Kiecolt-Glaser et al., 2002). Esse comprometimento da resposta imunológica relacionado com a idade pode associar-se com o aumento da morbidade e mortalidade por doenças infecciosas (e talvez câncer) nos idosos (Kiecolt-Glaser et al., 2002). Além disso, os adultos mais velhos mostram maiores comprometimentos imunológicos relacionados à depressão ou estresse do que os adultos mais jovens (Kiecolt-Glaser; Glaser, 1999). Assim, os idosos representam uma população particularmente importante para a pesquisa em PNI (Kiecolt-Glaser et al., 2002), tendo em vista que o aumento da suscetibilidade a patógenos é um grave problema de saúde para os adultos mais velhos (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Em doenças infecciosas o estresse relaciona-se com o aumento de sua gravidade e duração do quadro. Ademais, o estresse relaciona-se ainda com uma resposta imune comprometida às diversas vacinas antivirais / bacterianas, fato significativo do ponto de vista biológico, uma vez que, respostas imunes para vacinações classificam-se como indicadores relevantes sobre como se responderia a um agente patogênico (Godbout e Glaser, 2006). Menor status socioeconômico foi associado de forma graduada com níveis basais mais elevados de cortisol e catecolaminas, independentemente da raça, e os dados foram consistentes com a mediação por práticas de saúde e fatores sociais (Cohen et al., 2006).

A reatividade cardiovascular e catecolaminérgica associa-se com maior alteração imunológica, e tanto a duração quanto a intensidade dos estressores psicológicos estão relacionadas com a amplitude e

magnitude das mudanças imunes em estudos laboratoriais. Estudos demonstram que em seres humanos, o estresse psicológico agudo compromete a circulação dos linfócitos e sugere-se que as catecolaminas são responsáveis por tais alterações. Após a administração de catecolaminas evidencia-se uma rápida mobilização de linfócitos, seguido por um aumento no número de granulócitos com a diminuição do número de linfócitos (Kiecolt-Glaser et al., 2002; Benschop, Rodriguez-Feuerhahn & Schedlowski, 1996). Ensaio que avaliam a função ou desempenho de linfócitos são mais propensos de responder ao estresse psicológico e de apresentarem maior relevância clínica para a saúde comparando-se aos ensaios que investigam percentagens ou contagem simples de linfócitos (Kiecolt-Glaser et al., 2002; Herbert; Cohen, 1993).

Estressores que são resistentes ao enfrentamento comportamental, particularmente estressores percebidos como imprevisíveis e incontroláveis, podem continuar a ser associados com hormônios elevados de estresse mesmo após exposição repetida, como por exemplo, através da experiência recorrente de memórias intrusivas após um evento traumático, o que traz alterações imunológicas e endócrinas (Kiecolt-Glaser et al., 2002; Baum, Cohen, & Hall, 1993). Em contrapartida, é possível que os recursos psicológicos e interpessoais possam amortecer os efeitos inflamatórios negativos do estresse, sendo importante investigar a relação entre melhoria do sintoma psicológico e diminuição da inflamação (Jaremka et al., 2013).

Tendo em vista o impacto do estresse psicológico crônico na resposta imunológica, faz-se imprescindível buscar estratégias para redução de estresse, tais como: intervenções nutricionais, exercício físico, relaxamentos musculares, yoga, dentre outras. Essas intervenções visam reduzir os níveis de estresse, e podem ser clinicamente relevantes, por melhorar a função imune e otimizar os resultados de saúde (Godbout e Glaser, 2006). Como exemplo, um pequeno ensaio clínico randomizado (n=40) de Creswell et al (2012), destacou que um treinamento de 8 semanas para redução de estresse baseado em mindfulness reduz a solidão e a expressão genética pró-inflamatória (com diminuição da Proteína C-Reativa) em adultos mais velhos.

Em outro estudo Pace et al. (2009) examinou os efeitos da meditação de compaixão nas respostas neuroendócrinas, imunes inatas e comportamentais induzidas pelo estresse psicossocial, evidenciando que,

a prática foi correlacionada com diminuição nos escores de angústia e de IL-6. Intervenção através de ioga com 50 mulheres saudáveis (Kiecolt-Glaser et al., 2010) teve impacto favorável na minimização de respostas inflamatórias induzidas pelo estresse. O exercício físico regular ainda apresenta efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos, sendo que, pacientes com doenças crônicas que apresentam indicativos de depressão leve a moderada, atingem os maiores efeitos antidepressivos através do exercício físico (Gleeson et al., 2011; Herring et al., 2012). Assim, através de uma perspectiva psiconeuroimunológica, pressupõe-se que, o bem-estar mental e físico apresenta uma natureza bidirecional (Gazzaniga e Heatherton, 2005).

2.4. DIABETES MELLITIS TIPO 2, DEPRESSÃO, ESTRESSE E PSICONEUROIMUNOLOGIA

Existe uma relação bidirecional entre biomarcadores inflamatórios e a DM2. A diabetes é uma doença associada a mecanismos inflamatórios e a inflamação crônica contribui diretamente para a patogênese da condição crônica da diabetes. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença são: interleucina-1b (IL-1b), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, ácido siálico, amiloide sérico, proteína C reativa e cortisol. A alteração da imunidade inata caracteriza-se pela inflamação persistente, subclínica e crônica, e está associada ao estado de resistência à insulina, obesidade e ao próprio DM2. Assim, a inflamação crônica pode aumentar a resistência à insulina. Por outro lado, os sintomas da DM2, tais como hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina podem propiciar independentemente a proinflamação através da desregulação da ativação dos macrófagos (O'Connor et al., 2009).

Na literatura existem diferentes estudos que indicam a associação entre DM2 com alterações no sistema imune inato. Há também evidências de que sujeitos com DM2 podem apresentar diminuição do nível de felicidade percebida, sentimentos de bem-estar e satisfação com a vida. Estas implicações psicológicas da DM 2 podem alterar a neuroimunidade através de uma complicação anteriormente não apreciada na doença. As citocinas pró-inflamatórias podem induzir ao “comportamento doentio” (*“sickness behavior”*) em sujeitos com DM2 ou até mesmo serem fatores de risco para o desenvolvimento da diabetes, propiciando condições mais debilitantes durante uma doença ou infecção. Respostas

aumentadas de PNI podem também interferir com o regime de tratamento de diabetes de um paciente, porque o humor deprimido e a perda da sensação de bem-estar são fortes preditores para a não aderência ao tratamento prescrito (O'Connor et al., 2009).

Uma alteração da neuroimunidade tem sido evidenciada em ratos diabéticos, tanto com DM1 quanto DM2, uma vez que a alteração da imunidade inata central pode ser uma característica comum ou provavelmente uma complicação do diabetes. Ratos diabéticos apresentaram níveis de citocinas pró-inflamatórias superiores (concentrações de IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa de 4, 2,5 e 3,6 vezes superiores, respectivamente) quando comparados com ratos não diabéticos (O'Connor et al., 2009; Lin et al., 2007). O mecanismo sugerido comum responsável pela desregulação neuroimune no diabetes é provavelmente a hiperglicemia (O'Connor et al., 2009; Boyajyan et al., 2014).

Em geral, a maioria das condições que apresentam um componente inflamatório comórbido com o diabetes são mais ameaçadoras quando na presença de DM2. Por exemplo, podemos citar a cicatrização retardada das feridas, reconhecida há muito tempo como uma das complicações mais comuns no DM2. Ratos diabéticos apresentaram recuperação mais prolongada do sistema neuroimune (O'Connor et al., 2009; Johnson et al., 2007). A ativação de macrófagos, representando um passo inicial na ativação imune inata, resulta na elaboração de citocinas pró-inflamatórias e tem repetidamente mostrado estar alterada tanto no estudo humano como no modelo animal do DM2. Como as citocinas segregadas por macrófagos ativados ajudam a direcionar a resposta cerebral à infecção, as alterações associadas ao diabetes na secreção de citocinas causadas por macrófagos provavelmente teriam impacto significativo nas mudanças metabólicas e comportamentais concomitantes que se seguem. Entretanto, em modelos animais de DM2, o modelo específico e as condições experimentais sendo utilizadas impactaram a bioação de macrófagos. (O'Connor et al., 2009).

A hiperglicemia parece ser o fator predominante em tornar os macrófagos mais responsivos à estimulação imune. Vários estudos envolvendo diabetes induzida por estreptozotocina em roedores de laboratório encontraram que a hiperglicemia causa uma maior ativação de macrófagos em resposta a estímulos, tais como lipopolissacarídeos (LPS) (O'Connor et al., 2009), um dos patógenos ou produtos patogênicos que promovem a produção de citocinas pró-inflamatórias (Marques et al., 2007). Contudo, em

termos de PNI, a expressão de citocinas pró-inflamatórias no cérebro tem papel fundamental na realização de alterações funcionais na resposta cerebral. Estudos confirmaram que o grau de hiperglicemia normalmente observado nos casos de DM2 aumenta as respostas inflamatórias mediadas por microglias (macrófagos do sistema nervoso que secretam diversas citocinas). O mecanismo pelo qual a hiperglicemia aumenta a activação dos macrófagos é provavelmente o resultado de um aumento do stress oxidativo ou dos produtos finais da glicação avançada (O'Connor et al., 2009; Godbout et al., 2002).

Os resultados experimentais de modelos animais de DM2 sugerem que a regulação negativa dos processos inflamatórios é prejudicada e a inflamação crônica parece induzir um estado de resistência à insulina, provavelmente mediada por uma reação mediada pelos substratos do receptor de insulina (IRS), e pelo aumento da expressão de proteínas inibidoras, chamadas de proteínas supressoras da sinalização de citocinas (SOCS). A regulação positiva de proteínas SOCS inibe certas ações de citocinas anti-inflamatórias, portanto, é provável que durante os estados resistentes à insulina, exista também um grau de resistência às citocinas anti-inflamatórias, que combina a inflamação inerente à hiperglicemia associada à diabetes. Assim, a resistência às citocinas anti-inflamatórias é induzida pelo diabetes (O'Connor et al., 2009).

Um dos métodos de regulação do sistema nervoso central da imunidade inata é pelo controle neuroendócrino de células imunocompetentes por meio do eixo HPA. No eixo HPA, o hipotálamo atua como uma glândula mestra, exibindo controle sobre a rede. A comunicação bidirecional dos sistemas neuroendócrino e imunológico é conseguida pelas ações de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1b, TNF-a e IL-6, que são potentes gatilhos para o eixo HPA. Receptores para IL-1 foram identificados no hipotálamo e IL-1b demonstrou induzir a liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) indiretamente via fator liberador de corticotropina de uma maneira dependente da dose (O'Connor et al., 2009; Uehara et al., 1987).

A diabetes associa-se à hiperativação do eixo HPA com a redução da responsividade ao estresse e diminuição da sensibilidade pituitária e adrenal (Chan et al., 2002). Vários estudos identificaram a responsividade do HPA prejudicada associada ao DM2, como em um estudo experimental com modelo animal demonstrando que a hiperinsulinemia, independente da glicose, aumentou a resposta da HPA em

ratos e que a diabetes alterou significativamente a capacidade da resposta da HPA para corresponder adequadamente à potência do estressor. (O'Connor et al., 2009; Chan et al., 2005). Especula-se que a capacidade de ajustar adequadamente a resposta do eixo HPA à potência de um estressor está relacionada com a capacidade de alterar a expressão do receptor mineralocorticóide do hipocampo. No diabetes, esta capacidade é prejudicada, e com isso, a ativação máxima do HPA é muito diminuída. Esta é uma observação que pode ter implicações importantes no tratamento de mecanismos contraregulatórios alterados na diabetes humana (Chan et al., 2005).

O DM2 também é associado à ativação crônica do eixo HPA e hipersecreção de glicocorticóides. A elevação crônica dos glicocorticóides resulta em um estado de resistência ou insensibilidade aos glicocorticóides, causando falha no feedback negativo dependente de glicocorticóide. Hiperinsulinemia e resistência à insulina provavelmente alteram os mesmos caminhos no cérebro com impacto em macrófagos e tecidos periféricos. Dados sugerem que, no diabetes não controlado, o aumento da atividade de HPA é causado pelo aumento do impulso central ao nível ou acima do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN). O tratamento com insulina só restaura a atividade do eixo HPA ao nível da pituitária e abaixo deste, presumivelmente por supressão mediada por glicocorticóides da secreção de ACTH. Curiosamente, o tratamento com insulina restaura a resposta HPA, mas não a resposta defeituosa de epinefrina. (O'Connor et al., 2009; Inouye et al., 2002).

A ativação do SNS aumenta a pressão sanguínea, frequência cardíaca e a disponibilidade de glicose (que suprime a secreção de insulina). Estes dois sistemas também interagem de forma multidirecional com substratos neurais, como amígdala, sistema dopaminérgico mesolímbico e córtex pré-frontal medial. Durante o estresse, o eixo HPA torna-se comprometido criticamente por seu papel na ativação da liberação de glicocorticóides, com conseqüentes aumentos na frequência cardíaca, pressão arterial e metabolismo (Mello et al., 2003). O córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala estão relacionados ao eixo HPA. Enquanto o hipocampo e o córtex pré-frontal são essencialmente inibidores, a amígdala ativa o eixo HPA. O eixo HPA é altamente sensível às alterações externas e é o principal mediador de longo prazo da resposta corporal ao estresse (Ruiz et al. 2007; Juruena, Cleare; 2007).

Uma ampla variedade de estressores ativa o eixo HPA e os glicocorticóides são o produto final da ativação desse eixo (Juruena, Cleare; 2007). A liberação aguda de cortisol durante o estresse é responsável pelo aprimoramento da função cardiovascular, mobilização de combustível e inibição de crescimento e funções reprodutivas, bem como algumas respostas imunológicas. No entanto, as vantagens adaptativas da secreção de glicocorticóides durante o estresse são limitadas à sua liberação aguda e não crônica. A elevação crônica do cortisol é quase sempre deletéria, resultando em resistência à insulina, deposição de gordura visceral, osteopenia e osteoporose, inibição da imunidade celular e supressão crônica do sistema de recompensa dopaminérgico-mesolímbico (Mello et al., 2003).

É bem estabelecida a hipótese de que o DM2 está associado à função imune inata aumentada, caracterizada pelo aumento dos níveis circulantes de reagentes de fase aguda e biologia de macrófagos alterada (O'Connor et al., 2009). Os mesmos autores destacam três pontos importantes em seu estudo: em primeiro lugar, que o DM2 está associado a um estado de inflamação subclínica crônica. Em segundo lugar, nos macrófagos, condições da DM2 aumentam as reações pró-inflamatórias e prejudicam as respostas anti-inflamatórias. E em terceiro, a recuperação da ativação imune inata e a resolução da inflamação no DM2 é prejudicada. Em suma, o impacto da diminuição do bem-estar emocional na qualidade de vida das pessoas com diabetes é significativo e, considerando a importância da inflamação para o DM2, as seqüelas psiconeuroimunológicas devem ser consideradas complicações da diabetes que merecem séria atenção clínica (O'Connor et al., 2009).

Em relação aos aspectos biológicos, a depressão também pode estar associada à mortalidade devido ao comprometimento do controle glicêmico (hiperglicemia) (De Groot et al., 2001; Lustman et al., 2000; Katon et al., 2005) baseado em anormalidades do eixo HPA (induzindo mecanismos catabólicos, através da secreção de cortisol, epinefrina, norepinefrina, hormônio do crescimento e glucagon, aumentando-se a produção de glicose) (Musselman et al., 2003; Lustman et al., 2000; Katon et al., 2005), bem como aumento do risco de infarto do miocárdio, devido à associação da depressão com aumento da adesividade e agregação plaquetária, e aumento dos marcadores de resposta inflamatória, como níveis de proteína C-reativa, IL-6, disfunção endotelial, dentre outros (Musselman et al., 2003; Joynt et al., 2003; Katon et al., 2005).

Do ponto de vista dos fatores comportamentais, a depressão está associada ao sedentarismo e aos transtornos do sono, fatores que risco para a obesidade e conseqüentemente para a incidência de DM2. A depressão associa-se ainda com comportamentos reduzidos de autocuidado no tratamento da DM, como pouca aderência medicamentosa, ao plano alimentar, exercício físico e monitorização da glicose, fatores de risco para um prognóstico desfavorável da doença crônica. E, do ponto de vista dos fatores biológicos, o eixo HPA, o sistema nervoso simpático e as glândulas adrenais (supra-renais) são ativados pelo estresse psicológico (Musselman et al., 2003).

As citocinas pró-inflamatórias são elevadas em muitos pacientes com diabetes, devido à produção de tecido adiposo e ao aumento da secreção de monócitos e macrófagos com o aumento da idade. O tecido adiposo e muscular de obesos não apenas altera a ação da insulina, como inclusive aumenta a propensão do sujeito ao comportamento de doença ou aos sintomas depressivos (Musselman et al., 2003). Diversas evidências na literatura apontam uma relação bidirecional entre depressão e DM2, demonstrando a comorbidade freqüente dos dois transtornos (Fischer et al., 2015; Van der Feltz-Cornelis et al, 2010; Voinov et al., 2013).

A depressão é uma condição prevalente em pacientes diabéticos, sendo que, 1 em cada 7 desses pacientes são acometidos por um quadro depressivo durante um período de 2,5 anos, e a depressão frequentemente se torna uma condição crônica ou recorrente neste grupo (Nefs et al., 2012; Voinov et al., 2013). O estudo de coorte de Nefs et al (2012) com 2.460 pacientes da atenção primária demonstrou que, a presença de qualquer tipo de depressão em pacientes com DM2 associou-se com o sexo feminino, baixo nível de escolaridade, doenças crônicas não-cardiovasculares, eventos estressantes de vida e com o auto-relato de história de depressão. A mortalidade em pacientes diabéticos com depressão maior comórbida é quase três vezes maior em comparação com a de pacientes acometidos apenas pela diabetes. Tanto a depressão maior quanto a depressão menor associam-se com uma mortalidade significativamente maior em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com pacientes diabéticos que não são depressivos (Katon et al., 2005).

No entanto, os estudos sobre a correlação entre depressão e diabetes são em sua maioria de origem européia, contemplando populações predominantemente brancas. Poucos estudos investigaram os efeitos

da depressão comórbida nos grupos minoritários, relatando diferenças significativas nos resultados de saúde em comparação com a população branca (Voinov et al., 2013). Como exemplo que contempla essa minoria de pesquisas, um estudo prospectivo de 2.830 mexicanos-americanos com diabetes tipo 2 com idade igual ou acima de 65 anos, acompanhado por mais de 7 anos, demonstrou que os diabéticos deprimidos tinham um risco de mortalidade quase 5 vezes maior e eram significativamente mais propensos a desenvolver complicações (maior incidência de complicações macro e microvasculares, bem como maior incidência de incapacidade nas atividades de vida diária, mesmo quando se controlam variáveis sociodemográficas, como sexo, idade, escolaridade, aculturação e estado civil) comparando-se com pacientes diabéticos que não eram deprimidos (Black et al., 2003).

A superativação simpática resulta no aumento de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , CRP), se associando ao aumento de resistência à insulina, fator de risco para o desenvolvimento de DM2, e para um pior controle glicêmico em pacientes diabéticos. O eixo HPA hiperativado resulta em níveis de cortisol persistentemente aumentados, levando a uma maior adiposidade central e a uma maior resistência à insulina (Voinov et al., 2013). Portanto, a depressão pode favorecer o desenvolvimento do diabetes, piorar seus sintomas e interferir com o autocuidado dos pacientes (Fráguas; Soares; Bronstei, 2009). Há a hipótese de que, há uma ativação de vias inflamatórias na patogênese e fisiopatologia tanto da depressão quanto da DM2, independentemente, constatando-se alterações imunológicas em ambos os transtornos (Stuart e Baune, 2012; Fischer et al., 2015).

Tanto a depressão maior (unipolar) quanto o diabetes mellitus representam dois dos maiores desafios aos sistemas de saúde modernos. Ambas as condições se associam com parcela representativa da carga global de doenças crônicas e debilitantes. Conforme a Organização Mundial de saúde (OMS), temos uma prevalência de depressão maior na população mundial de 4,8%, sendo que esta estatística aumenta para 5,1% e 8,2% em países com média e alta renda, respectivamente (Stuart & Baune, 2012). Ainda nessa perspectiva, a Federação Internacional de Diabetes assinala que, a DM acomete 415 milhões de pessoas no mundo, sendo que, 01 em cada 11 adultos convive a doença, e esse número tende a crescer para 642 milhões em 2040, uma vez que 01 em cada 10 adultos conviverá com a doença (International

Diabetes Federation, 2015). A depressão já representa uma das principais causas de anos de vida perdidos por incapacidade na faixa etária entre 15 a 44 anos em ambos os sexos, prevalecendo em ambos os gêneros, todas as idades e etnias. Estudos epidemiológicos do transtorno depressivo maior evidenciam que, pacientes deprimidos apresentam em média de 25 a 30 anos a menos de vida em comparação com a população em geral, situação lamentável para uma condição que poderia ser diagnosticada na atenção primária à saúde, uma vez que há instrumentos validados para o rastreamento da depressão, sendo simples e econômicos (Voinov et al., 2013).

A DM associa-se a muitas complicações, como risco de doença cerebrovascular e cardiovascular, diminuição da cicatrização de feridas, aumento da susceptibilidade à infecção e aumento da incidência de doença de Alzheimer (O'Connor et al., 2009). A co-existência dessas duas condições piora os sintomas psiquiátricos e os da diabetes, aumentando-se o risco de complicações clínicas e os gastos relacionados com despesas médicas. Ademais, o comprometimento do controle glicêmico associado com esta comorbidade é um fator de risco para doença cardiovascular, sendo a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos. Portanto, esta co-morbidade apresenta um alvo importante para pesquisa e estratégias de intervenção (Stuart & Baune, 2012).

Apesar da relevância da relação entre esses dois transtornos, insuficiente atenção tem sido atribuída aos processos biológicos dessa co-morbidade. Entre a minoria dos estudos que avaliam a presença de biomarcadores, encontram-se a avaliação de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6). Muitos autores especulam que, a inflamação pode ser a via biológica mediadora da relação entre diabetes e depressão. Essa hipótese fundamenta-se no fato de que, a inflamação está associada na patogênese e fisiopatologia da depressão e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), independentemente. Ou seja, ambas as condições clínicas compartilham mecanismos inflamatórios (Stuart e Baune, 2012).

As próprias complicações da DM2 sugerem compartilhar um precursor patogênico comum, no caso a inflamação crônica, que compreende uma psiconeuroimunidade alterada. A relação entre o DM2 e o sistema imune inato é bidirecional, sendo que essa condição médica pode ser considerada uma doença pró-inflamatória, envolvendo a ativação crônica do sistema imune inato e podendo impactar a qualidade

de vida. Sujeitos com DM2 apresentam pior qualidade de vida quando se compara com o grupo controle, o que evidencia que essa condição crônica pode debilitar não apenas fisicamente, como inclusive emocionalmente, piorando a saúde emocional e o bem-estar (O'Connor et al., 2009).

O aumento de efeitos pró-inflamatórios resultantes da resistência à insulina e hiperglicemia explica fisiologicamente o aumento da incidência da depressão em pacientes com DM2 (Stuart e Baune, 2012). Um fator importante a se destacar, é que, a DM é frequentemente associada com o aumento da adiposidade ou obesidade (Stuart e Baune, 2012), e este fator é associado de forma independente com a depressão, conforme aponta meta-análise de Luppino et al. (2010), uma vez que, a obesidade aumenta o risco de depressão, e ademais, a depressão é preditora do desenvolvimento da obesidade. Evidências indicam fortes associações entre a adiposidade, inflamação (IL-6, PCR) e estado afetivo (depressão e ansiedade) em indivíduos obesos (Capuron et al., 2011).

Vias inflamatórias estão fortemente relacionadas a estas três condições (diabetes, obesidade e depressão), e parece plausível prever relacionamentos causais através desses mecanismos. A diabetes e/ou obesidade propicia o aumento de marcadores inflamatórios, e isto levaria ao desenvolvimento de sintomas depressivos (Stuart e Baune, 2012). Como o tecido adiposo é uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β), a obesidade torna-se um importante fator de risco para uma variedade de doenças como a síndrome metabólica, diabetes tipo II e doenças cardiovasculares (Jaremka et al., 2013). A obesidade pode exacerbar as relações entre estresse, depressão, inflamação e doenças inflamatórias, uma vez que, estresse, depressão e obesidade aumentam independentemente a inflamação. Assim, entre as pessoas que estão estressadas ou deprimidas, aquelas que também estão acima do peso apresentam um risco ainda maior para inflamação elevada e doenças inflamatórias (Jaremka et al., 2013).

O DM2 ainda está associado com volumes reduzidos do cérebro (como hipocampo e amígdala), o que pode ser um forte fator de risco biológico para o desenvolvimento de depressão (Stuart e Baune, 2012). Constatam-se mecanismos fisiopatológicos comuns entre as duas condições (como: resistência à insulina, ativação imunoinflamatória, redução do volume cerebral e queda do desempenho neurocognitivo) (McIntyre et al., 2010). Embora estejamos comentando aqui do processo fisiológico que medeia a relação entre depressão e DM2, destaca-se a importância das implicações psicossociais

acarretadas pela diabetes e as complicações da doença para o desenvolvimento futuro da depressão. Tem-se ainda a sugestão de que, o estresse psicológico proveniente do diagnóstico da diabetes pode também predispor o surgimento da depressão (Stuart e Baune, 2012).

Em resposta ao estresse, o cérebro estimula a liberação de hormônios contra-reguladores, que neutralizam a ação hipoglicêmica da insulina, aumentando os níveis sanguíneos de glicose, e levando a piora do controle glicêmico em pacientes diabéticos, fato que prevalece também na depressão (Musselman et al., 2003). Evidências reforçam que a depressão conceitua-se como uma resposta desadaptativa ao estresse, uma vez que, há diversos relatos de mecanismos fisiopatológicos associados aos hormônios contra-reguladores, incluindo-se: ativação dos eixos HPA e simpato-adrenal, além de alterações na atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário e conseqüentemente na secreção do hormônio do crescimento (Musselman et al., 2003). Métodos melhorados de avaliação e pesquisa estabeleceram uma associação robusta e causal entre eventos de vida estressantes e episódios depressivos maiores (Hammen, 2005).

Estresse e depressão podem ter efeitos sinérgicos inflamatórios: solidão, depressão subclínica e depressão maior podem aumentar a resposta inflamatória a um evento estressante agudo. A relação entre estresse e inflamação é bidirecional; depressão aumenta a inflamação e a inflamação promove a depressão. Tanto o estresse quanto a depressão elevam a CRP e IL-6, marcadores inflamatórios que promovem as doenças cardiovasculares, sugerindo um mecanismo fisiopatológico que relaciona depressão, estresse e doenças cardiovasculares. A evidência mais consistente reforçando que a inflamação causa depressão refere-se aos sintomas somáticos da depressão (“comportamento doentio”), os quais já foram referidos (incluindo fadiga, anorexia, anedonia, dentre outros) (Jaremka et al., 2013).

Quanto aos processos anabólicos e catabólicos envolvidos na homeostase da glicose, considera-se que, através de seus efeitos sobre o fígado, músculo e gordura, o hormônio anabólico insulina aumenta o transporte de glicose e de aminoácidos para estimular a síntese de proteínas (diminuindo o catabolismo protéico) e triglicerídeos, assim como do armazenamento de glicogênio. Em contrapartida, os hormônios catabólicos contra-regulatórios, sendo eles: cortisol, epinefrina e norepinefrina, hormônio do crescimento e glucagon, aumentam a produção de glicose através da proteólise, lipólise, glicogenólise e gliconeogênese. Em resposta ao estresse, o cérebro estimula a liberação desses hormônios contra-

reguladores, levando ao comprometimento glicêmico em pacientes diabéticos, fato que prevalece também na depressão (Musselman et al., 2003).

Epinefrina e glucagon propiciam o aumento rápido e agudo de glicose no sangue como resposta ao estresse, combinando a ação de glicocorticóides e do hormônio do crescimento (GH) que prolongam o aumento da glicose no sangue ao longo de horas. Com o aumento da secreção de glicocorticóides induzido pelo estresse, aumenta-se as concentrações de glicose no sangue através de mecanismos diversos, como através da sinergia de outros hormônios contra-reguladores promovendo a glicogenólise, gliconeogênese, lipólise e a inibição do transporte e utilização da glicose periférica. Provavelmente, em função de uma secreção aumentada de hormônios, sujeitos que convivem com a depressão maior apresentam resistência à insulina durante os testes de tolerância à insulina ou testes oral de tolerância à glicose (Musselman et al., 2003).

Existem diversos estudos evidenciando a secreção aumentada de concentrações de hormônios contra-reguladores em pacientes com transtorno do humor. A produção elevada de hormônios contra-reguladores em resposta ao estresse psicológico é um elo relevante entre depressão e diabetes. (Musselman et al., 2003). Evidências crescentes indicam que a inflamação, um componente da resposta do sistema imunológico, pode ser um caminho potencial de conexão entre fatores como estresse e depressão (Jaremka et al., 2013). Tanto a depressão maior quanto os sintomas depressivos elevam a inflamação, uma vez que eventos estressantes e depressão podem proporcionar uma desregulação do sistema imune, o que corresponde a maiores riscos para a saúde (Jaremka et al., 2013), comprometendo inclusive o controle clínico da DM2.

2.5. PSICOLOGIA POSITIVA E SAÚDE: ESPIRITUALIDADE/RELIGIOSIDADE E FELICIDADE

Os efeitos negativos tanto do estresse quanto da depressão vêm sendo discutidos há décadas na literatura científica. No entanto, estudos vêm mensurando o possível impacto de variáveis psicológicas positivas na saúde mental e física em diferentes populações clínicas. Destaca-se o aumento do número de estudos que indicam a associação entre religiosidade/espiritualidade (R/E). Em ampla revisão sistemática com 69 estudos a respeito da relação entre R/E e saúde, constatou-se uma redução de 18% na taxa de

mortalidade entre pessoas saudáveis (Ironson et al., 2016; Chida et al., 2012). A R/E apresenta funções potencialmente poderosas na prevenção e melhora de doenças, relacionando-se com melhoria da qualidade de vida. A espiritualidade tem relação inversa com depressão, qualidade de vida, internações e outros resultados importantes em processos de saúde (Park et al., 2017).

Um grande conjunto de pesquisas estabeleceu um relacionamento entre R/E e saúde física e mental (Park et al., 2016; Rippentrop et al., 2005; Campbell et al., 2010; Ray, 2004; Koenig, 2004; dentre outras). Os resultados são geralmente consistentes com modelos psiconeuroimunológicos de saúde que sugerem que pensamentos positivos, inclusive espirituais, estão associados ao melhor estado de saúde. Especificamente, sugere-se que crenças positivas em um Deus amoroso, bem como uma visão de mundo geralmente positiva, são os fatores da R/E mais importantes relacionados ao bem-estar físico (Campbell et al., 2010). Rippentrop et al. (2005) investigaram a relação entre R/E, saúde física e saúde mental em 122 pacientes com dor musculoesquelética crônica. Os resultados indicam que idade e a dor corporal são as principais variáveis que explicam variações na autopercepção de saúde física, mensurada através da escala de Percepção Geral de Saúde, que é o segundo modelo da questão contida no BRFSS – Behavioral Risk Factors Surveillance System Questionnaire (CDC – Center for Disease Control and Prevention, 1999) e do questionário de qualidade de vida SF-36 (Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey) (Brazier et al., 2002). No mesmo estudo foi realizada uma regressão múltipla entre a autopercepção de saúde e as diferentes dimensões da escala de Experiências Espirituais Diárias da escala Brief Multidimensional Measure of Religiousness and Spirituality (BMMRS), indicando um adicional de 6% da variância nos escores de Percepção Geral de Saúde. Tal resultado sugere que as crenças espirituais estão relacionadas à saúde física de indivíduos com condições de saúde heterogêneas.

Os resultados são promissores na medida em que sugerem que a saúde física dos indivíduos com condições médicas heterogêneas podem ser afetadas pela melhoria ou promoção de crenças espirituais positivas (Campbell et al., 2010). Como sugere Ray (2004), as crenças espirituais provavelmente melhoraram o funcionamento psiconeuroimunológico reduzindo o estresse e levando a um melhor funcionamento imunológico e à saúde física. Assim como o uso de estratégias positivas de enfrentamento psicológico (por exemplo, gerenciamento de estresse psicológico, biofeedback, reestruturação cognitiva,

entre outros) auxiliam na promoção da saúde física, há também evidências de que o uso das crenças espirituais de indivíduos em variadas condições de saúde (câncer, lesão traumática do cérebro, acidente vascular cerebral, entre outros) também auxilia na promoção de uma melhor saúde. Práticas de intervenções de cunho espirituais podem ser promovidas tanto por líderes religiosos, capelães hospitalares e/ou profissionais de saúde (por exemplo, médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, etc.), com o adequado treinamento para abordar o assunto de forma sensata (Campbell et al., 2010; Koenig, 2004; Pargament, Lomax; 2013).

Moreira-Almeida et al. (2006; 2014) apresentam os principais estudos e as conclusões em revisões sistemáticas abrangentes dos estudos sobre a relação entre religião e saúde mental. A ampla maioria dos estudos encontrou que maiores níveis de envolvimento religioso estão associados positivamente aos indicadores de bem-estar psicológico (satisfação com a vida, felicidade, afeto positivo e moral mais elevado) e a menos depressão, pensamentos e comportamentos suicidas, uso/abuso de álcool/drogas. Geralmente, o impacto positivo do envolvimento religioso na saúde mental é mais intenso entre pessoas sob condições de estresse (idosos, e aqueles com deficiências e doenças clínicas). Há evidências suficientes para se afirmar que o envolvimento religioso normalmente está associado a melhores níveis de saúde mental.

No decorrer dos últimos anos, a literatura científica sobre a relação entre religiosidade e funcionamento psicológico aumentou significativamente. Em contraste com os estereótipos geralmente mantidos sobre religião e saúde mental, um corpo significativo de teoria e pesquisa indica que a religião é uma fonte de força e resiliência para muitas pessoas, incluindo aqueles com transtornos psiquiátricos graves (Pargament, Lomax; 2013). A espiritualidade é considerada um mecanismo poderoso de enfrentamento de doenças críticas, fornecendo conforto, paz e ajuste às incertezas associadas a doenças crônicas, como o diabetes mellitus, especialmente quando os mecanismos habituais de enfrentamento são ineficazes. (Kelly, 2004; Landis, 1996; Simoni, Martone e Kerwin, 2002; Dalmida et al., 2009). A espiritualidade está intimamente relacionada com a saúde fisiológica ou psicossocial de uma pessoa, sendo um fator de proteção especialmente durante os momentos estressantes, facilitando estilos de enfrentamento adaptativos e emoções positivas (Dalmida et al., 2009).

A maioria dos estudos demonstrou uma associação entre espiritualidade e melhores resultados de saúde, incluindo maior longevidade, habilidades de enfrentamento e qualidade de vida relacionada à saúde e menos ansiedade, depressão e suicídio (Unantenne et al., 2013; Cherry et al., 2013; Reynolds et al., 2014; Ginting et al., 2015; Peselow et al., 2014; Stroppa et al., 2018). Há evidências de um efeito positivo do envolvimento religioso e da espiritualidade na saúde física e mental. Mais pessoas religiosas apresentam maior adesão ao tratamento médico e menor recorrência de cuidados de saúde. Pacientes diabéticos com maior religiosidade apresentaram um controle glicêmico significativamente melhor (How; Ming; Chin, 2011). Evidências sugerem a importância da espiritualidade e da religião como fatores que podem afetar o autocuidado do diabetes. O apoio social influencia os comportamentos específicos relacionados aos comportamentos de cuidados em saúde no diabetes, o que, por sua vez, pode afetar no controle da doença (por exemplo, hba1c – hemoglobina glicada). A propensão para o uso do apoio social pode sugerir que as atividades de autocuidado do diabetes podem ser melhoradas se o apoio espiritual for incluído no plano de tratamento da condição crônica (Watkins et al., 2013).

A religião e a espiritualidade são relacionadas ao controle glicêmico, e achados sugerem que a religião e a espiritualidade sejam abordadas no tratamento do diabetes para melhorar o controle glicêmico dos pacientes (Newlin et al., 2008), uma vez que a espiritualidade é uma variável importante na autogestão no diabetes (Polzer; Miles, 2007). A espiritualidade pode melhorar a autogestão de diabetes, como demonstrado em estudos de outras doenças crônicas como câncer e HIV, servindo como fonte de apoio quando os pacientes se dirigem para Deus. Este apoio de Deus pode fornecer-lhes esperança e orientação que os ajuda a seguir a autogestão do regime. Pacientes que têm fortes crenças espirituais podem ver os profissionais de saúde como instrumentos de Deus, e isso pode melhorar a aderência às orientações da equipe de saúde. Além disso, as práticas espirituais, como a oração e o comparecimento à igreja, podem fornecer apoio para lidar com a doença e seguir sua rotina diária de autocuidado. Por outro lado, como forma de coping negativo, a espiritualidade pode, por vezes, reduzir os esforços para a autogestão de diabetes quando pacientes podem renunciar total ou parcialmente ao seu regime de tratamento acreditando na cura por Deus. Tais crenças podem fazer com que os indivíduos se afastem das recomendações e até mesmo do cuidado de prestadores de cuidados de saúde (Polzer; Miles, 2005).

Várias relações positivas entre espiritualidade ou religiosidade e função imune foram identificadas (Lucchese & Koenig, 2013; Jeste et al., 2015; Aldwin et al., 2016). Em amostra de 1426 idosos, maior nível de religiosidade associou-se com menores níveis inflamatórios (IL-6, molécula de adesão celular vascular solúvel e dímero-D), o que sugere que maior religiosidade relaciona-se com um melhor funcionamento do sistema imunológico (Hybels et al., 2014). Ademais, em revisão sistemática de 22 estudos com sobreviventes de câncer de mama, verificou-se que intervenções baseadas na espiritualidade (como o *mindfulness*) propiciaram um melhor funcionamento imunológico e neuroendócrino comparando-se aos grupos-controles (Hullet & Armer; 2016).

Outro construto importante é a felicidade subjetiva, uma vez que tem sido amplamente utilizada para descrever experiências subjetivas positivas, compreendendo dois componentes: a avaliação cognitiva da vida e as avaliações afetivas (tanto positivas quanto negativas), que são vistas como dimensões separadas. A felicidade pode ser definida como bem-estar subjetivo, sendo condição fundamental para a saúde mental (Kye; Kwon; Park, 2016; Diener, 2000). Tal construto tem sido investigado por pelo menos 50 anos e associado a diferentes áreas (filosófica, economia, psicologia, neurociência, saúde, entre outras). O principal objetivo da maioria destes estudos é compreender quais são os constituintes da felicidade e como as pessoas podem agir em direção ao seu desenvolvimento. Vários instrumentos foram desenvolvidos com o objetivo de mensurar a felicidade, entretanto não há um consenso na literatura sobre a definição de felicidade (Damásio, Zanon, Koller; 2014). Um dos instrumentos foi desenvolvido por Lyubomirsky e Lepper (1999) e caracteriza-se por um escala subjetiva sobre felicidade, a *Subjective Happiness Scale* (SHS; Escala de felicidade subjetiva). A SHS é uma medida subjetiva de felicidade com alta consistência interna, através de 4 perguntas sobre felicidade subjetiva global que foi desenvolvida e validada em 14 estudos com um total de 2.732 participantes. Os dados foram coletados nos Estados Unidos e houve tradução do inglês para o russo.

De acordo com Damásio, Zanon e Koller (2014), este instrumento foi a primeira tentativa de avaliar a felicidade sem incluir qualquer definição a priori sobre o construto. Em outras palavras, o SHS avalia a felicidade sem definir o que é a felicidade. A vantagem desta abordagem é permitir que os

entrevistados definam seus próprios níveis de felicidade de acordo com a sua subjetividade (Damásio, Zanon, Koller; 2014).

Liubomirsky, King e Dieer (2005) em um estudo de revisão da literatura identificaram evidências de que a felicidade está correlacionada positivamente com indicadores de saúde mental e física superior. Sabe-se que os indivíduos felizes são mais bem sucedidos em vários domínios de vida do que os infelizes e que as pessoas tendem a perceber estados de humor positivos quando áreas importantes de suas vidas estão indo bem. Nesta perspectiva, o humor positivo é um reflexo da avaliação positiva de muitas áreas diferentes (como casamento, amizade, renda, desempenho do trabalho, saúde, etc.) (Liubomirsky, King & Dieer, 2005; Damásio, Zanon, Koller; 2014). Essas áreas e suas respectivas importâncias são, no entanto, diferentes em todas as culturas, por isso é bastante difícil compartilhar culturalmente os níveis de felicidade dentro de um contexto específico, uma vez que o bem-estar subjetivo tem influência de aspectos culturais. Assim, surgiram problemas na definição e mensuração da felicidade. (Diener, 2000; Damásio, Zanon, Koller; 2014)

Os efeitos potencialmente prejudiciais tanto da psicopatologia quanto da pior regulação emocional na saúde física têm sido considerados há décadas na literatura científica. No entanto, nos últimos anos, estudos abordaram se o funcionamento psicológico saudável também poderia beneficiar a saúde física. A pesquisa sobre a felicidade sugeriu que níveis mais altos de felicidade têm múltiplos benefícios para a saúde, como um risco reduzido de morbidade, incapacidade e mortalidade. Em estudo populacional prospectivo de coorte com amostra de 6.025 participantes, tanto em homens como nas mulheres, a vitalidade emocional foi capaz de proteger os sujeitos contra a doença cardíaca coronária. O efeito ainda continuou significativo após o controle de variáveis de confusão, como: comportamentos de saúde, sintomas depressivos ou outros problemas psicológicos (Kubzansky; Thurston, 2007; Kye; Kwon; Park, 2016).

Uma possível explicação para os resultados de saúde da felicidade pode ser que o bem-estar positivo possa ser acompanhado de comportamentos de saúde que reduzam o risco de doença e promovam a saúde. Para cada tipo de câncer, atribui-se uma porcentagem de casos a um ou a todos os fatores de risco considerados (tabaco; álcool; quatro elementos de dieta - consumo de carne, frutas e vegetais, fibra e sal;

excesso de peso; falta de exercício físico; ocupação; infecções; radiação (ionizante e solar); uso de hormônios; e história reprodutiva - amamentação). Uma vez que aproximadamente metade das mortes por câncer pode ser prevenida por melhorias em comportamentos de saúde e fatores ambientais, a investigação de associações entre felicidade e comportamentos de saúde pode ser útil no desenvolvimento de estratégias de prevenção do câncer (Parkin et al., 2011; Kye; Kwon; Park, 2016).

Os aspectos psicológicos positivos do bem-estar - incluindo emoções positivas, otimismo e satisfação da vida - são cada vez mais considerados como tendo papéis protetores para doenças cardiovasculares (DCV) e longevidade. Um corpo de literatura em rápido crescimento associou bem-estar positivo com melhor saúde cardiovascular, menor incidência de DCV em populações saudáveis e menores riscos de desfechos adversos em pacientes com DCV existente (Sin, 2016).

A felicidade e a experiência concomitante de afeto positivo frequente, provavelmente desempenham um papel na saúde através de seus efeitos nas relações sociais, comportamento saudável, estresse, estratégias de enfrentamento (coping), bem como possíveis efeitos sobre a função imune. Evidências sugerem que a felicidade e o afeto positivo podem estar associados ao aumento do bem-estar físico devido à sua relação com variáveis como o exercício físico e o apoio social, que, por sua vez, estão relacionados à melhoria da saúde. Um mecanismo através do qual os estados psicológicos influenciam diretamente a saúde física é através dos seus efeitos sobre o sistema imunológico (Liubomirsky, King e Dieer; 2005).

O distúrbio do sistema imunológico tem sido descrito na etiologia e na progressão de uma ampla gama de doenças. Dados sugerem que a ausência crônica de afeto positivo está relacionada à deficiência imune, uma vez que atributos relacionados à felicidade (como o coping através do humor positivo e resistência psicológica) (Dillon e Totten; 1989) demonstraram imunocompetência aumentada e os déficits de afeto positivo de longo prazo (ou seja, tristeza ou sintomas depressivos) estão associados à diminuição da produção de linfócitos (Liubomirsky, King e Dieer; 2005).

O bem-estar positivo tem sido associado a uma série de resultados favoráveis à saúde. Em amostra de 17.246 estudantes de 21 países (Europa Ocidental e EUA (12 países), Europa Central e Oriental (cinco países) e Ásia do Pacífico (quatro países)), com idade entre 17 e 30 anos, a satisfação com a vida foi

positivamente associada ao não fumar, exercício físico, uso da proteção solar, à ingestão de frutas e à limitação da ingestão de gordura. Os resultados foram consistentes em todas as regiões para fumar e exercícios físicos, mas as diferenças foram evidentes para proteção solar, consumo de frutas e restrição de gordura. A associação entre a satisfação da vida e o comportamento de promoção da saúde provavelmente é bidirecional, mas pode em parte explicar a relação entre estados positivos e boa saúde (Grant et al., 2009). Mecanismos subjacentes e esses efeitos ainda estão sujeitos a debate, uma vez que resultados variam entre os países, especialmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, dependendo da perspectiva econômica e políticas de saúde pública (Graham, 2008; Kye; Kwon; Park, 2016).

Décadas de pesquisa demonstrou que o estresse está associado a uma ampla gama de resultados negativos, como depressão, ansiedade, sintomas físicos, doenças e até mesmo a morte em casos extremos. No entanto, pesquisas posteriores evidenciaram aspectos positivos do estresse, como transformação pessoal e crescimento. Assim, o crescente interesse em aspectos positivos do processo de estresse é compartilhado por um crescente interesse em emoções positivas (Folkman; Moskowitz, 2000a). Mecanismos de enfrentamento em circunstâncias estressantes podem promover reavaliação positiva, enfrentamento focado no problema e a criação de eventos positivos, revelando a necessidade de considerarmos também os resultados positivos durante o estresse crônico (Folkman, 1997; Folkman; Moskowitz, 2000b; Folkman; Moskowitz, 2000a).

Questionando sobre como as doenças crônicas e outros eventos de vida estressantes influenciam as crenças das pessoas e a respeito do significado de ajustar ou se adaptar a um estressor, Aspinwall (2011) descreveu como o afeto positivo e as crenças positivas servem como recursos para pessoas que lidam com a adversidade. Existe a hipótese de que emoções positivas promovem a saúde física, tendo em vista que, se as emoções positivas reduzem a duração da excitação emocional negativa, talvez também possam minimizar o impacto de fatores de risco na evolução clínica de uma doença. Técnicas de relaxamento, como meditação transcendental e yoga, são conhecidas por controlar fatores de risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, como hipertensão e diabetes tipo II (Manchanda & Madan, 2014). A estratégia terapêutica do biofeedback demonstrou resultados satisfatórios em pacientes com epilepsia e dor

crônica (Kubik & Kaciński, 2013; Uhl et al., 2014). Assim, tais evidências sugerem que as emoções positivas são essenciais para otimizar a saúde física (Kok et al., 2013).

3. HIPÓTESE

Tem-se como hipótese geral que a sintomatologia depressiva, associada ao estresse psicológico, e condições psicossociais disfuncionais estão associadas a um comprometimento dos aspectos metabólicos e imunológicos em pacientes com DM 2.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Este estudo tem como objetivo geral investigar a sintomatologia depressiva, associada ao estresse psicológico, em sujeitos com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) de um centro especializado em condições crônicas de Juiz de Fora (MG), através da perspectiva da psiconeuroimunologia.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a associação entre nível de depressão, estresse e variáveis bioquímicas relacionadas à DM, incluindo o valor da HbA1c e o nível da glicemia em jejum;
- Verificar a associação entre nível de depressão, estresse e variáveis do sistema imunológico em pacientes com DM tipo 2, incluindo: leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos;
- Verificar a associação entre nível de depressão, estresse, estado de saúde e variáveis bioquímicas da DM, incluindo: valor da HbA1c, nível da glicemia em jejum;
- Verificar a associação entre nível de depressão, estresse, religiosidade/espiritualidade e variáveis bioquímicas da DM (HbA1c, nível da glicemia em jejum).

5. MÉTODO

5.1. DELINEAMENTO

Utilizou-se um delineamento observacional, descritivo, quantitativo, correlacional e transversal.

5.2 AMOSTRA

O estudo foi realizado através de amostragem por conveniência (não probabilística), de usuários portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 cadastrados em um centro especializado de condições crônicas em Juiz de Fora (MG). Foram definidos como critérios de inclusão: usuários com idade igual ou superior a 18 anos, ambos os sexos, de qualquer raça/cor/etnia, que declare nenhuma ou qualquer religião, e com diagnóstico de DM 2. Já os critérios de exclusão foram um ou mais dos seguintes itens: portadores de doença renal crônica em estágios 3B em diante; com doenças e/ou em uso de medicamentos que afetam a contagem de glóbulos brancos. Obteve-se uma amostra de 92 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, os quais foram divididos em 4 grupos: sem depressão, depressão leve, depressão moderada, depressão grave. Todos os participantes foram informados no início da pesquisa sobre os critérios de inclusão e exclusão para a amostra.

5.3. MATERIAIS E INSTRUMENTOS

5.3.1. INVENTÁRIOS DE INDICADORES PSICOSSOCIAIS

- Inventário de Depressão de Beck - BDI-II (Anexo 3) (Beck; Steer; Brow, 1996; Gorenstein et al., 2011): O Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) trata-se de um instrumento homogêneo, consistente e válido para medir a intensidade de sintomas de depressão, considerando sua propriedade psicométrica satisfatória (Paranhos et al., 2010). A escala consiste em 21 itens (Costa et al., 2012) e quanto à prevalência dos sintomas depressivos, há a classificação em: ausência de sintomas depressivos ou depressão mínima (0 a 13 pontos), depressão leve (14 a 19 pontos), depressão moderada (20 a 28 pontos) e depressão grave (29 a 63 pontos) (Gorenstein et al., 2011). O instrumento não tem pretensão diagnóstica (Costa et al., 2012). O BDI-II é constituído por uma

dimensão somato-afetiva da depressão (Fator I: itens 4, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) e por uma dimensão psicológica e cognitiva da depressão (Fator II: itens 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 14) (Beck; Steer; Brow, 1996; Gorenstein et al., 2011), as quais também foram analisadas no estudo.

- Escala de Estresse Percebido - PSS-10 (Anexo 4) (Cohen; Karmack; Mermelsteinm; 1983): A Escala de Estresse Percebido (Perceived Stress Scale – PSS) proposta por Cohen et. al (1983), pretende mensurar globalmente a percepção de estresse individual, sendo validada inclusive em versão reduzida com 10 itens (PSS-10), verificando-se aumento na consistência interna ($\alpha=0,83$) (Dancey & Reidy, 2004), estrutura fatorial e confiabilidade interna mais adequadas, assim como propriedade psicométrica superior, comparando-se com a versão de 14 itens (Cohen & Williamson, 1988; Remor, 2005; Luft et al., 2007; Mimura & Griffiths, 2004). A PSS-10 possui quatro itens positivos (itens 4,5,7,8 – apresentando pontuação invertida) e seis negativos (1,2,3,6,9,10), sendo que quanto mais alta a pontuação na escala, maior o nível de estresse percebido. Ademais, fornece evidências de validade para mensuração do estresse percebido no contexto brasileiro (Luft et al; 2007; Reis et al; 2010).
- Escala para a avaliação do estado de saúde – SF-6D (Anexo 5) (Brazier et al., 2002., Campolina et al., 2001): Brazier et al. (1998) reestruturaram de maneira parcimoniosa o SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey*), em um índice de saúde denominado *Short Form Six-dimension* (SF-6D), e este trabalho constituiu a base de um trabalho maior no Reino Unido, criando assim uma versão atualizada da escala, através de uma amostra representativa de 611 membros da população geral (Brazier et al., 2002). Um estado de saúde do SF-6D é definido através da seleção de uma declaração de cada dimensão, começando pelo funcionamento físico e terminando com a vitalidade do sujeito (Brazier et al., 2002; Campolina et al., 2011). Os itens do SF-36 usados para a construção do SF-6D (versão de 2002 de Brazier et al.) foram capacidade funcional (itens 1,2 e 10); limitação global (item 3 de aspectos físicos e item 2 de aspectos emocionais); aspectos sociais (item 2; dor: todos os itens); saúde mental (item 1) e vitalidade (item 2). Na versão brasileira do questionário SF-6D (SF-6D Brasil), todos os itens foram extraídos da versão brasileira do SF-36, previamente traduzida, adaptada e validada para o contexto nacional

por Ciconelli et al. (1999). A versão atualizada do questionário SF-6D, baseada no modelo de 2002, apresenta-se válida e representa uma opção útil para a avaliação de preferências em análises econômicas realizadas no contexto brasileiro. O escore do SF-6D varia da 0 a 1, em uma escala em que 0 representa o pior estado de saúde e 1 significa o melhor estado de saúde. O questionário produz um único escore total calculado a partir de algoritmo específico (Campolina et al., 2010).

- Escala para Medida Multidimensional Breve de Religiosidade/Espiritualidade (BMMRS-P) (Anexo 6) (Curcio; Lucchetti; Moreira-Almeida, 2015): Medida Multidimensional Breve de Religiosidade/Espiritualidade é a versão em português da *Brief Multidimensional Measure of Religiousness and Spirituality* (BMMRS), validada para o contexto brasileiro, tanto em população clínica quanto não clínica, tratando-se de um instrumento breve e multidimensional para avaliar religiosidade e espiritualidade (R/E), apresentando consistência interna e confiabilidade teste-reteste satisfatórias (Curcio; Lucchetti; Moreira-Almeida, 2015). Esta escala constitui-se de 38 questões que se subdividem em 11 dimensões: Experiências espirituais diárias, valores/crenças, perdão, práticas religiosas particulares, superação religiosa e espiritual, suporte religioso, história religiosa/espiritual, comprometimento, religiosidade organizacional, preferência religiosa e autoavaliação global de Religiosidade / Espiritualidade. Os escores para cada dimensão são: Experiências espirituais diárias (0-36), valores e crenças (0-8), perdão (0- 16), práticas R/E regulares (0-37), superação religiosa e espiritual (0-28), suporte religioso (0-24), comprometimento R/E (0-4), religiosidade organizacional (0-12), autoavaliação global R/E (0-8). As dimensões história religiosa/espiritual e preferência religiosa têm seus valores obtidos através de variáveis categóricas. As escalas do tipo Likert presentes em cada uma das questões do inventário foram invertidas com o objetivo de realizar os cálculos dos escores a partir de uma ordem crescente e não decrescente, conforme a constituição original da escala. Não foram invertidas as escalas das questões 20, 21, 22 e 27. Quanto mais alto os escores da escala, maiores os níveis de R/E referente a cada dimensão.
- Escala de Felicidade Subjetiva - Brazilian Version of The Subjective Happiness Scale (Anexo 7) (Damásio, Zanon, Koller; 2014): A versão brasileira da escala de felicidade subjetiva mostrou

fortes evidências de validade assim como excelentes propriedades psicométricas. A validade convergente também apresentou resultados satisfatórios e ofereceu suporte para a validade externa da medida. A escala sugere ser uma medida válida e confiável para avaliar a felicidade subjetiva em adultos brasileiros. Desde a sua publicação, a *Subjective Happiness Scale* (SHS) tem sido amplamente aceita, devido às suas propriedades psicométricas adequadas, estabilidade fatorial e brevidade. O SHS foi traduzido para vários idiomas, como o árabe, o português europeu, alemão e tagalo, e japonês. A versão adaptada da escala para o Brasil pode permitir que clínicos locais, psicólogos sociais e legisladores avaliem a felicidade de uma maneira muito direta. Além disso, uma vez que a felicidade é considerada uma das coisas mais importantes da vida, os pesquisadores podem se beneficiar da escala porque poderão estudar a construção mais detalhadamente, além de descobrir possíveis diferenças de felicidades em todo o país. (Damásio, Zanon, Koller; 2014).

5.3.2. EXAME DE SANGUE

- Parâmetros bioquímicos e hematológicos (para coleta das seguintes variáveis: HbA1c, nível da glicemia em jejum, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos). Os valores de referência são: HbA1c de 6 a 7%, nível da glicemia em jejum de 70 a 100 mg/dL, leucócitos de 4.000 a 10.000 mm³, neutrófilos de 2.000 a 7.000/ mm³, linfócitos de 800 a 4.000 mm³, e monócitos de 160 a 1.000 mm³. (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016).

5.4. PROCEDIMENTOS

A realização da pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de Juiz de Fora, parecer nº 1.805.716 (Anexo-1). Os usuários cadastrados no serviço foram convidados a participar do estudo na sala de espera da própria instituição. Aos interessados em participar do estudo apresentou-se a essência e relevância do trabalho a ser desenvolvido e assegurou-se o sigilo quanto à identificação pessoal dos participantes. Aqueles que consentiram em participar receberam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) impresso em duas vias para assinarem, permanecendo uma cópia com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa. Todo material coletado será

arquivado pelo pesquisador responsável por no mínimo 5 anos. Os inventários psicossociais foram aplicados pelo pesquisador principal de modo individual e, dependendo do nível de escolaridade do participante, foram preenchidos pelos próprios participantes ou através do auxílio do pesquisador. Dados sociodemográficos foram coletados (gênero, idade, estado civil, ocupação), e a aplicação dos inventários ocorria no mesmo dia em que os pacientes tinham suas consultas de rotina no serviço e compareciam com exames de sangue de rotina. Para efeitos de tabulação e análise, todos os dados foram anonimizados com um código alfanumérico criado da seguinte forma: letra inicial do nome, letra inicial do sobrenome, idade, data (dia, mês e ano) do exame laboratorial e aplicação dos inventários. Antecedendo a coleta de dados, realizou-se um estudo piloto com uma amostra de 08 participantes, com a finalidade de ajustar eventuais dificuldades de ordem prática na execução do protocolo, no entanto, tais dados não foram incluídos no estudo principal.

5.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram analisados utilizando-se o software SPSS® versão 20.0. Utilizou-se medidas de frequência e percentual para as variáveis categóricas [nível de depressão (leve, moderado, grave), história religiosa/espiritual (questões 1, 2 e 3), comprometimento religioso (questões 2 e 3), religião, sexo, idade estratificada por risco cardiovascular, escolaridade, ocupação, estado civil, comorbidades clínicas, uso de álcool e cigarro]. Já para as variáveis numéricas [depressão (escore total; escore parcial: dimensão somato-afetiva; dimensão psicológica e cognitiva); estresse psicológico percebido; experiências espirituais diárias, valores/crenças, perdão, práticas religiosas particulares, superação religiosa e espiritual, suporte religioso, comprometimento religioso, religiosidade organizacional, auto-avaliação global; felicidade subjetiva; valor em % da hemoglobina glicada; valor em mg/dl da glicemia; valores em mm³ de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócito; idade] foram utilizadas medidas de tendência central. A seguir, utilizou-se o teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson para variáveis categóricas com a finalidade de verificar medidas de proporção. Posteriormente, tendo como finalidade explorar diferenças entre os grupos da amostra, foram utilizadas a análise de variância (ANOVA) para variáveis numéricas que apresentaram distribuição normal ou homogeneidade de

variância e desvios aceitáveis de assimetria e curtose (-1 a 1) (considerando a robustez deste teste inclusive para variáveis com distribuições não-normais) (Blanca et al., 2017) e o teste Kruskal-Wallis não paramétrico para variáveis numéricas que não apresentaram distribuições normais e nem homogeneidade de variância e desvios aceitáveis de assimetria e curtose (-1 a 1). Para os testes realizados nos dados com distribuição não normal, a análise post hoc foi feita utilizando o teste U de Mann-Whitney. Já para a análise de variância, o p-valor foi corrigido para múltiplas comparações de acordo com o critério de Bonferroni.

Para testar a distribuição normal das variáveis numéricas, aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram: estresse, estado de saúde, práticas religiosas particulares, hemoglobina glicada, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e idade. E, para testar a homogeneidade de variância das variáveis, utilizou-se o teste de Levene. As variáveis que apresentaram homogeneidade de variância e desvios (de assimetria e curtose) aceitáveis foram: suporte religioso e religiosidade organizacional. Considerou-se significativo $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A idade dos grupos sem depressão, depressão leve, depressão moderada e depressão grave foram semelhantes [61 ± 11 vs. 61 ± 6 vs. 60 ± 14 vs. 53 ± 11 anos], respectivamente ($p = 0,090$). Por outro lado, foi observada diferença significativa quanto ao sexo apenas entre os grupos sem depressão e depressão grave ($p = 0,008$) (Tabela 1). Não foi possível obter a glicemia em jejum de todos os participantes, tendo em vista que a referência para o controle da DM é o valor da HbA_{1C}, sendo esta sempre solicitada nos exames de rotina dos pacientes, o que não acontece com a glicemia, sendo possível coletá-la em 70 participantes (Grupos - sem depressão: n= 44; depressão leve: n=9; depressão moderada: n=5; depressão grave: n=12).

Tabela 1– Características demográficas e bioquímicas dos pacientes sem depressão e com depressão.

Variáveis	Sem Depressão (n=58)	Depressão Leve (n=12)	Depressão Moderada (n=8)	Depressão Grave (n=13)
Idade (anos)	61 ± 11	61 ± 6	60 ± 14	53 ± 11
Sexo (Masc/Fem)	28/31	4/8	1/7	1/12
HbA _{1C} (%)	$8,80 \pm 2,10$	$9,09 \pm 2,08$	$9,79 \pm 2,39$	$9,04 \pm 2,33$
Glicemia (mg/dl)	173 ± 64	127 ± 63	195 ± 119	189 ± 75
Leucócitos	7704 ± 2604	7383 ± 2533	7404 ± 1470	8475 ± 2840
Neutrófilos	4354 ± 1872	4188 ± 1629	3724 ± 1077	4887 ± 1800
Linfócitos	2523 ± 931	2278 ± 788	2892 ± 601	2826 ± 955
Monócitos	534 ± 234	577 ± 303	498 ± 196	437 ± 232

Valores = média \pm desvio padrão.

Legenda: HbA_{1C} = Hemoglobina glicada. Valores de referência: HbA_{1c} (6 a 7%), glicemia em jejum (70 a 100 mg/dL), leucócitos (4.000 a 10.000 mm³), neutrófilos (2.000 a 7.000/ mm³), linfócitos (800 a 4.000 mm³), monócitos (160 a 1.000 mm³). (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2016).

6.2. COMPARAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA ENTRE OS GRUPOS

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às variáveis: uso de álcool ($p=0,290$), tabagismo ($p=0,264$), escolaridade ($p=0,110$), ocupação ($p=0,131$), estado civil ($p=0,290$) e comorbidades clínicas ($p=0,079$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Álcool, tabagismo, escolaridade, ocupação, estado civil e presença de comorbidades clínicas nos grupos.

	Sem Depressão (n=58)	Depressão Leve (n=12)	Depressão Moderada (n=8)	Depressão Grave (n=13)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Uso de álcool (Sim)	9 (15,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0,290
Tabagismo (Sim)	5 (8,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (15,4)	0,264
Escolaridade					0,110
Analfabeto	10 (16,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Fundamental incompleto	35 (59,3)	10 (83,3)	7 (87,5)	9 (69,2)	
Fundamental completo	13 (22,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	4 (30,8)	
Médio completo	1 (1,7)	1 (8,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Ocupação					0,131
Trabalha	3 (5,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	3 (23,1)	
Não Trabalha	56 (94,9)	11 (91,7)	8 (100)	10 (76,9)	
Estado civil					0,290
Solteiro	7 (11,9)	0 (0,0)	2 (25,0)	4 (30,8)	
Casado ou união estável	32 (54,2)	7 (58,3)	3 (37,5)	6 (46,2)	
Divorciado ou separado	7 (11,9)	3 (25,0)	2 (25,0)	3 (23,1)	
Viúvo	13 (22,0)	2 (16,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	
Comorbidades clínicas					0,079
Nenhuma	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (7,7)	
Uma	33 (55,9)	6 (50,0)	3 (37,5)	6 (46,2)	

Duas	20 (33,9)	2 (16,7)	1 (12,5)	4 (30,8)
Três ou mais	6 (10,2)	4 (33,3)	3 (37,5)	2 (15,4)

6.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE DA DIABETES E NÍVEIS DE DEPRESSÃO

Não foram observados resultados significativos entre controle da diabetes e nível de depressão ($p=0,877$). No entanto, percebe-se uma predominância maior de sujeitos com um controle favorável da DM no grupo sem depressão.

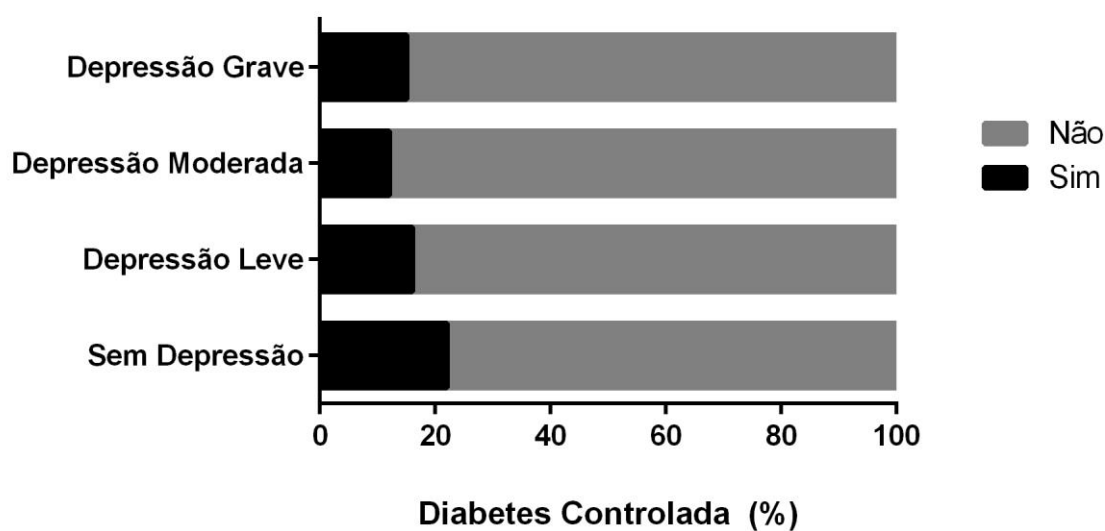


Figura 1– Proporção de pacientes com DM controlada em cada grupo.

6.4. ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE PSICOLÓGICO PERCEBIDO E NÍVEIS DE DEPRESSÃO

Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0.000$; $F=35,212$) entre os grupos e estresse psicológico percebido, indicando-se que quanto maior o nível de estresse percebido mais grave é o nível de depressão (Figura 2).

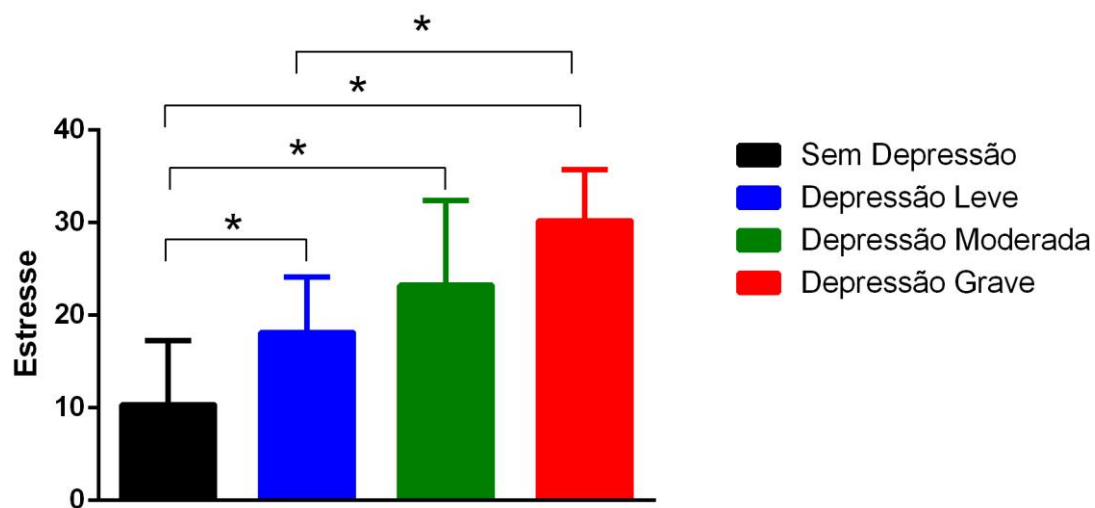


Figura 2 – Comparação do estresse entre os grupos.
* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

6.5. ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO DE SAÚDE E NÍVEIS DE DEPRESSÃO

Na figura 3, foi verificada associação significativa entre estado de saúde e níveis de depressão ($p=0.000$; $F=20,333$), obtendo-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos e indicando-se que quanto pior o estado de saúde mais grave o nível de depressão.

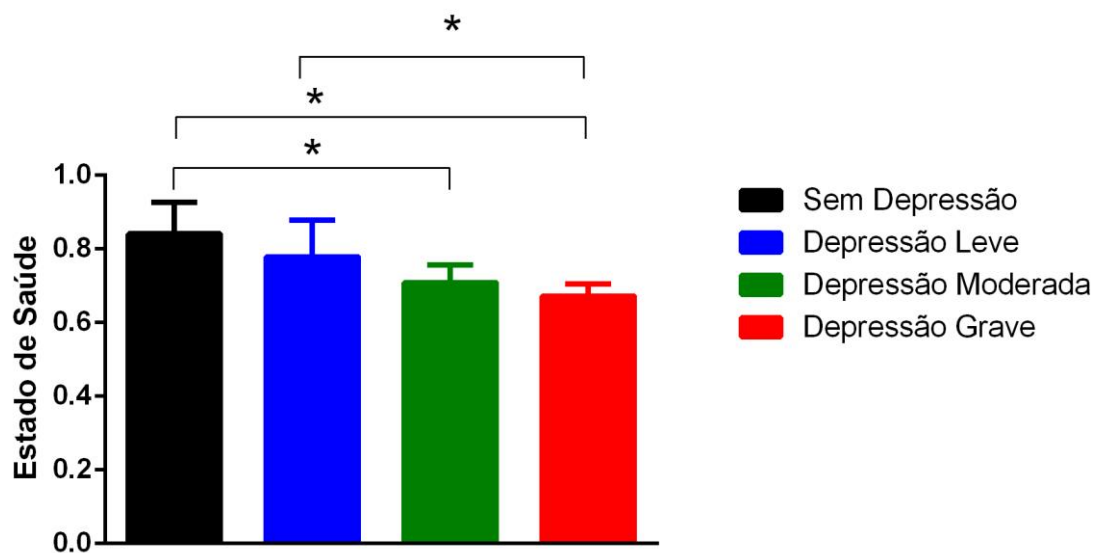


Figura 3 – Comparação do estado de saúde entre os grupos.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

6.6. ASSOCIAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE/ESPIRITUALIDADE E NÍVEIS DE DEPRESSÃO:

Observou-se uma diferença significativa entre os quatro grupos no que se refere à superação religiosa ($p=0,049$; $H=7,847$) (figura 4A). Além disso, também verificou-se diferença entre os grupos quanto a suporte religioso ($p=0,010$; $F=3,823$) (figura 4B) e auto-avaliação global religiosa/espiritual ($p=0,001$; $H=13,431$) (figura 4D). Não verificou-se diferença significativa entre os grupos quanto a religiosidade organizacional (Figura 4C). Post hoc testes (Mann-Whitney) indicaram diferenças significativas ($p=0,049$) entre os grupos depressão grave e sem depressão e depressão grave e depressão leve quanto a superação religiosa e espiritualidade (figura 4A); entre depressão grave e sem depressão quanto a suporte religioso (figura 4B), assim como quanto a auto-avaliação global ($p=0,001$) (figura 4D).

Na figura 5A observa-se uma relação significativa na tabela entre experiências espirituais religiosas e níveis de depressão ($p=0,001$; $H=17,352$), havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com depressão grave e sem depressão. Os dados sugerem que quanto mais experiências espirituais diárias menores são os níveis de depressão dos participantes.

Com relação às questões 1, 2 e 3 da dimensão história religiosa/espiritual, apenas a terceira foi significativamente associada ao grau de depressão ($p=0,390$; $p=0,447$; $p=0,001$, respectivamente), indicando-se que quanto maior a fé religiosa, menores os níveis de depressão (Tabela 3).

Na figura 6 (A), obteve-se uma relação significativa ($p=0,013$) entre comprometimento religioso / espiritual e nível de depressão, obtendo-se uma diferença entre os grupos sem depressão e com depressão grave, sugerindo-se que quanto maior o comprometimento religioso, menores os níveis de depressão.

Não foram observados resultados significativos na comparação entre afiliação religiosa e grupos. Entretanto, nos grupos sem depressão, com depressão leve e depressão grave houve predomínio da religião católica, e no grupo com depressão moderada predominou-se a religião evangélica (Tabela 4).

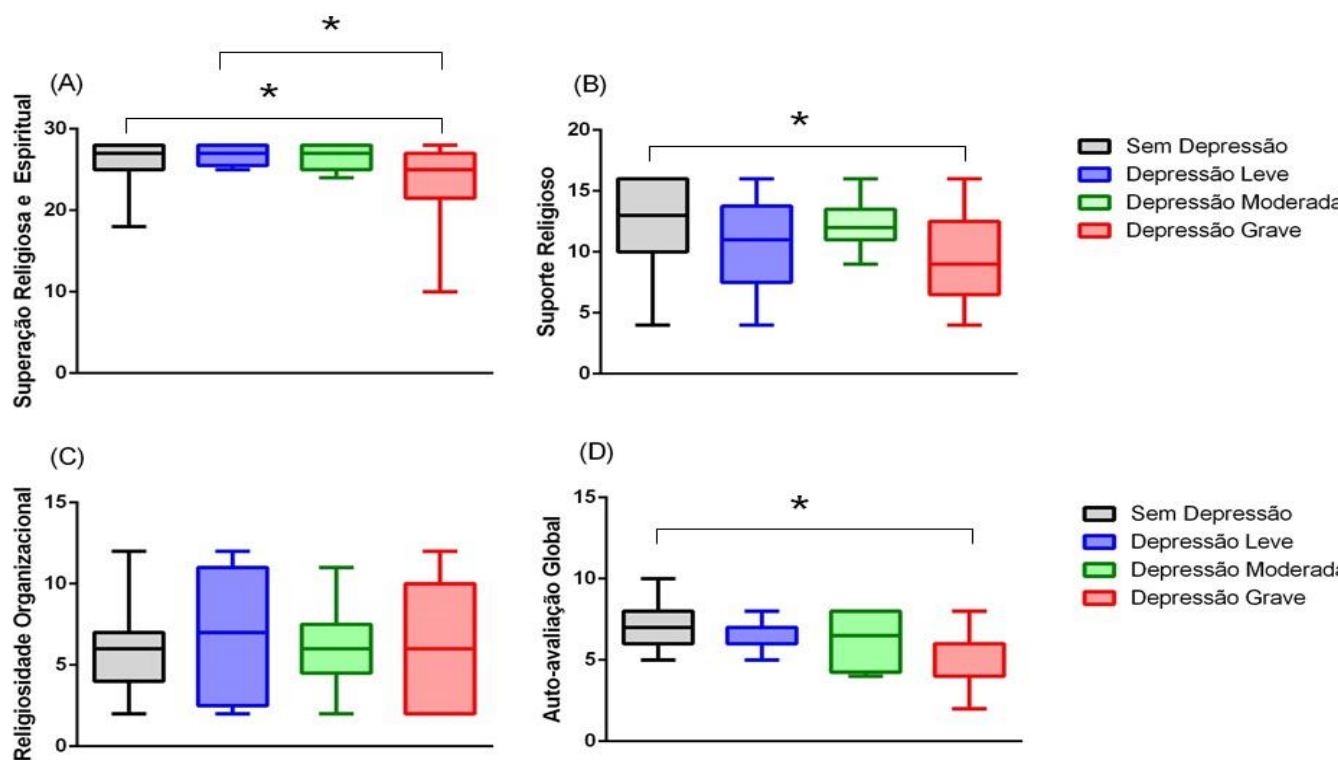


Figura 4 – Comparação da superação religiosa e espiritual (A), suporte religioso (B), religiosidade organizacional (C) e auto-avaliação global (D) entre os grupos.

O box plot apresenta o valor mínimo, 25º e 75º percentis, o valor máximo e a mediana ilustrada pela linha horizontal dentro da caixa.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

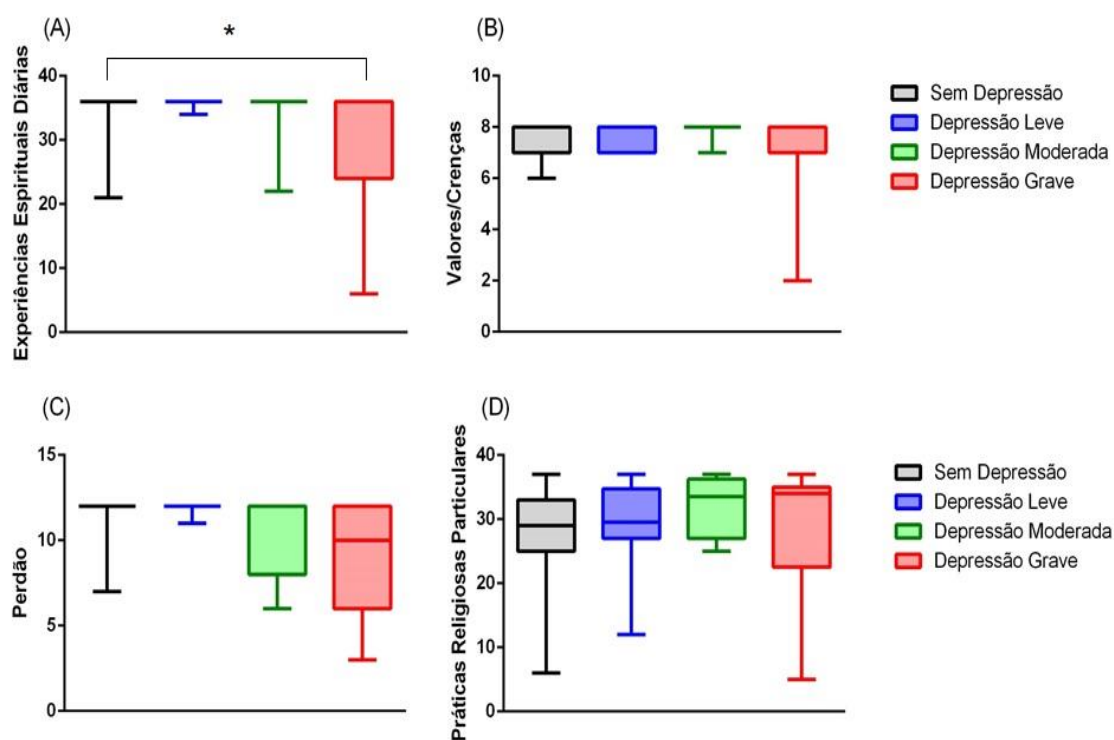


Figura 5 – Comparação das experiências espirituais diárias (A), valores/crenças (B), perdão (C) e práticas religiosas particulares (D) entre os grupos.

O box plot apresenta o valor mínimo, 25° e 75° percentis, o valor máximo e a mediana ilustrada pela linha horizontal dentro da caixa.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

	Sem Depressão (n=58)	Depressão Leve (n=12)	Depressão Moderada (n=8)	Depressão Grave (n=13)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Questão 1 (Sim)	44 (74,6)	7 (58,3)	5 (62,5)	7 (53,8)	0,390
Questão 2 (Sim)	50 (84,7)	9 (75,0)	5 (62,5)	10 (76,9)	0,447
Questão 3 (Sim)	6 (10,2)	3 (25,0)	2 (25,0)	8 (61,5)	0,001

Tabela 3 – Comparação da proporção de pacientes que responderam sim ou não para as questões 1, 2 e 3 da dimensão da história religiosa/espiritual.

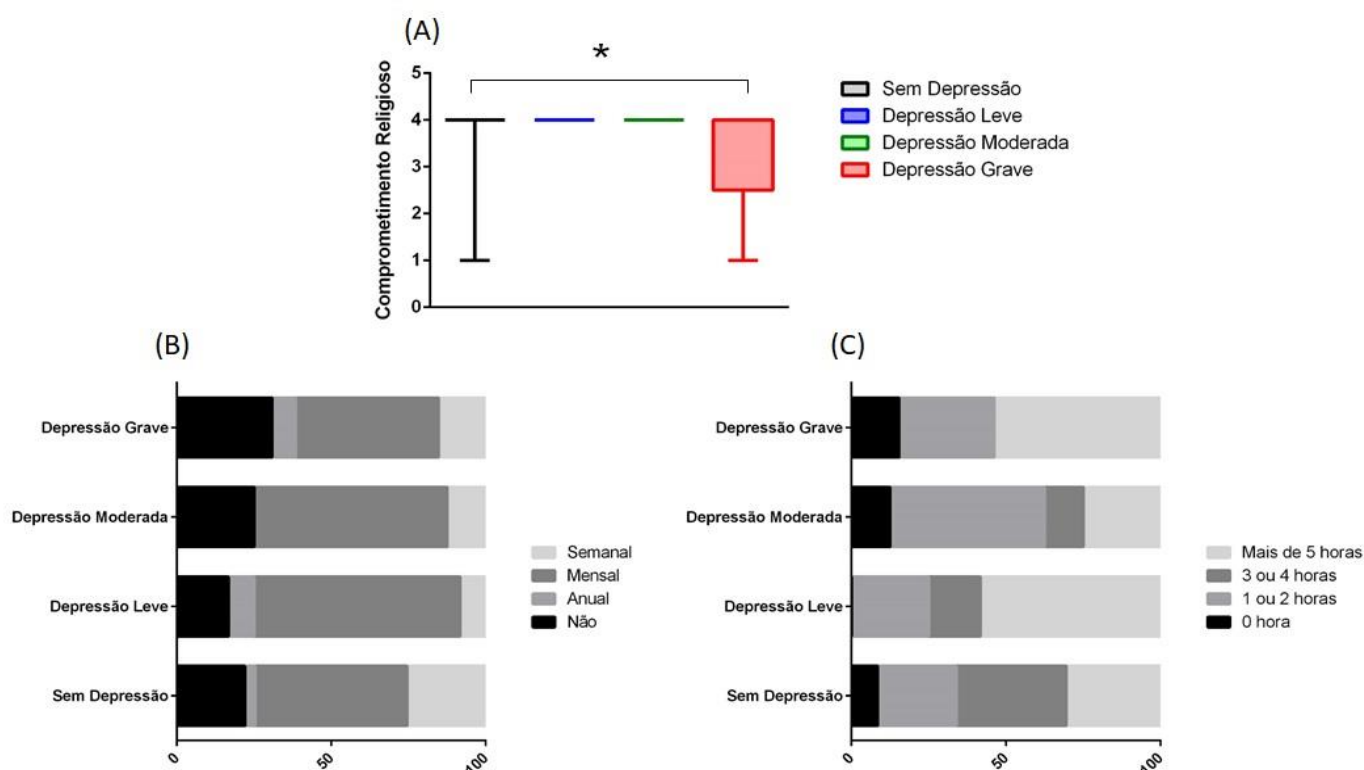


Figura 6 – Comparação do comprometimento religioso (A), contribuição financeira para a comunidade religiosa ou causas religiosas (B) e horas semanais dedicadas às razões religiosas/espirituais (C) entre os grupos.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

Variáveis	Sem Depressão (n=58)	Depressão Leve (n=12)	Depressão Moderada (n=8)	Depressão Grave (n=13)	<i>P</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Religião					<i>0,860</i>
Nenhuma	2 (3,4)	1 (8,3)	1 (12,5)	1 (7,7)	
Católica	42 (71,2)	7 (58,3)	3 (37,5)	7 (53,8)	
Evangélica	13 (22,0)	4 (33,3)	4 (50,0)	5 (38,5)	
Espírita	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Outras	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabela 4 – Comparação da proporção de pacientes em cada religião.

6.7. ASSOCIAÇÃO ENTRE FELICIDADE SUBJETIVA E NÍVEIS DE DEPRESSÃO

Na figura 7, se obteve uma associação significativa entre felicidade subjetiva e níveis de depressão ($p=0,000$; $H=20,514$), indicando-se que quanto maior o nível de felicidade subjetiva, menores os níveis de depressão, havendo diferenças dos grupos sem depressão, com depressão leve e depressão moderada ao compararmos ao grupo com depressão grave.

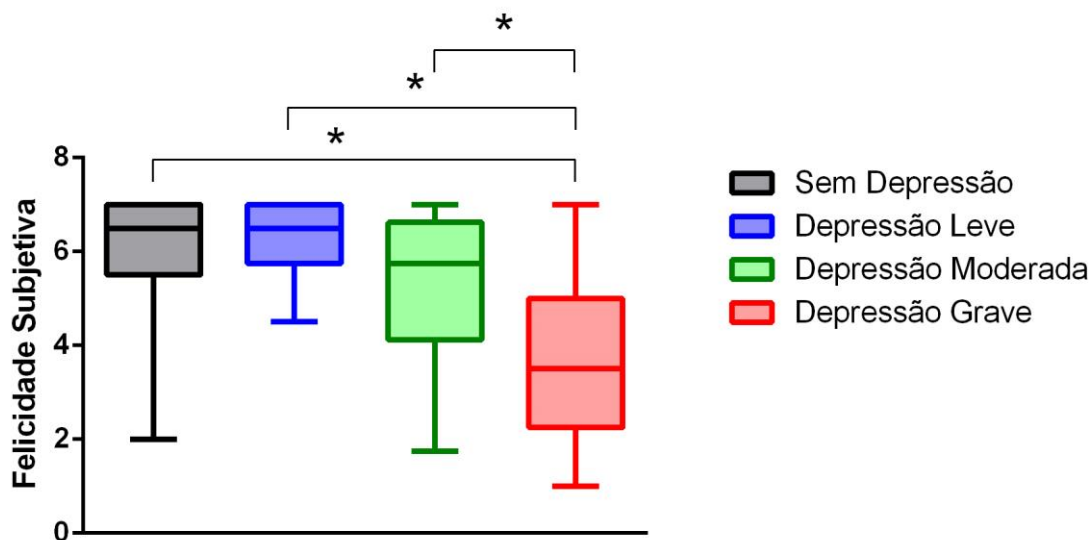


Figura 7 – Comparação da felicidade subjetiva entre os grupos.

O box plot apresenta o valor mínimo, 25° e 75° percentis, o valor máximo e a mediana ilustrada pela linha horizontal dentro da caixa.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

6.8. RELAÇÃO ENTRE AS DIMENSÕES SOMATO-AFETIVA E PSICOLÓGICA/COGNITIVA DA DEPRESSÃO COM OS NÍVEIS DE DEPRESSÃO

Na figura 8, houve conforme já esperado uma relação significativa entre os níveis de depressão com as dimensões somato-afetiva (A) ($p=0,000$) e psicológica e cognitiva (B) ($p=0,000$) entre o grupo sem depressão com os demais grupos de pacientes com depressão (leve, moderada e grave). Apesar de não ser constatada a predominância de determinada dimensão na amostra, obteve-se uma diferença em relação à dimensão psicológica e cognitiva da depressão no que se refere ao grupo com depressão moderada quando comparado os grupos sem depressão, com depressão leve e o de depressão grave.

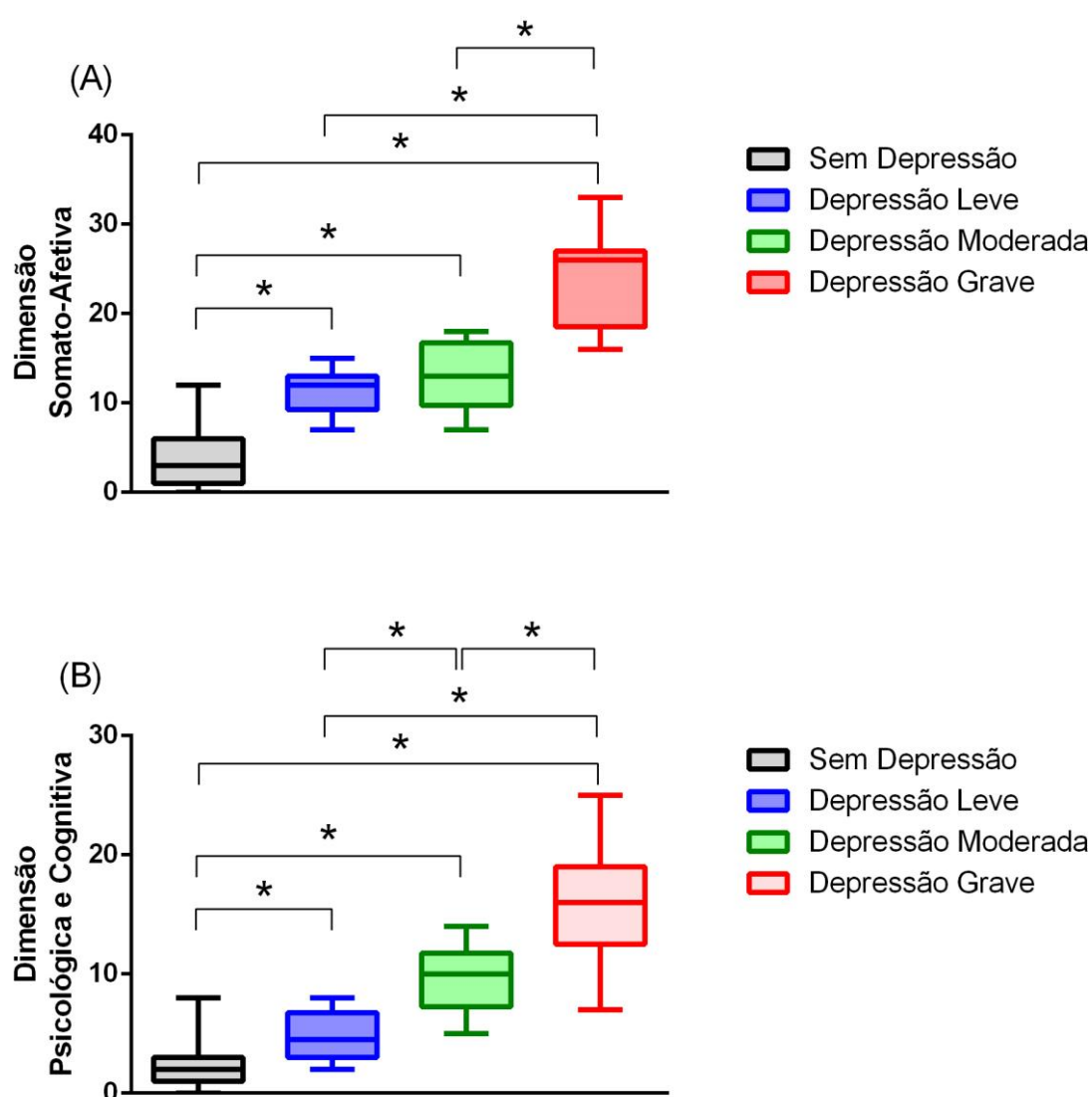


Figura 8 – Comparação das dimensões somato-afetiva (A) e psicológica e cognitiva (B) entre os grupos. O box plot apresenta o valor mínimo, 25° e 75° percentis, o valor máximo e a mediana ilustrada pela linha horizontal dentro da caixa.

* = significativo para múltiplas comparações ($P < 0,05$).

7. DISCUSSÃO

A presente pesquisa teve como objetivo verificar possíveis associações entre fatores psicossociais, endócrinos e imunológicos em pacientes com DM2. Foram verificadas associações significativas entre sexo (feminino) e maior prevalência de depressão. Tal resultado indica que as pacientes diabéticas podem ter um risco aumentado para complicações decorrentes da diabetes em relação aos homens. Um dado consistente na epidemiologia social da saúde mental é a diferença de gênero na depressão. A depressão é aproximadamente duas vezes mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens (Van de Velde et al., 2010). As hipóteses explicativas para a maior prevalência feminina da depressão incluem a reação biológica ao estresse (diferença genética), dupla jornada de trabalho (aspecto social e cultural) e uso de estratégias de enfrentamento menos eficazes. Assim, as respostas ao estresse e ao trauma variam amplamente, dependendo de vários fatores genéticos, de desenvolvimento, cognitivos, psicológicos e neurobiológicos de proteção (Zammit, Owen; 2006; Hofmann et al., 2010; Southwick; Charney, 2012; Barroso et al., 2015). As diferenças entre homens e mulheres não são provenientes apenas à prevalência da depressão. Alguns estudos observaram diferenças nas respostas ao tratamento com antidepressivos através de ensaios clínicos randomizados, na capacidade de recordar alterações de humor (devido a fatores sócio-situacionais, incluindo a estima do papel central das mulheres na gestão familiar), na modulação dos sintomas depressivos (mulheres tendem a ser mais propensas a se lembrar de episódios depressivos) (Khan et al., 2005; Loewenthal et al., 1995; Wilhem; Parker, 1994; Barroso et al., 2015). Em estudo de coorte de Nefs et al (2012) com 2.460 pacientes da atenção primária demonstrou que, a presença de qualquer tipo de depressão em pacientes com DM2 associou-se com o sexo feminino. Um estudo prospectivo de 2.830 mexicanos-americanos com DM 2 com idade igual ou acima de 65 anos, acompanhado por mais de 7 anos, demonstrou que os diabéticos deprimidos tinham um risco de mortalidade quase 5 vezes maior e eram significativamente mais propensos a desenvolver complicações (maior incidência de complicações macro e microvasculares, bem como maior incidência de incapacidade nas atividades de vida diária, mesmo quando se controlam variáveis sociodemográficas, como sexo, idade, escolaridade, aculturação e estado civil) comparando-se com pacientes diabéticos que não eram deprimidos (Black et al., 2003). Contudo, outros estudos indicam ausência de diferenças entre os sexos na

prevalência da depressão em culturas nas quais existe maior valorização feminina (como em sociedades européias) e em subpopulações específicas, como afro-americanos, israelenses jovens e judeus ortodoxos residentes em Londres (Van de Velde et al., 2010; Brown et al., 1995; Levav et al., 1993; Loewenthal et al., 1995; Barroso et al., 2015).

Verificou-se também uma associação positiva entre estresse psicológico percebido e nível de depressão, sugerindo que quanto maior o nível de depressão, maior o nível de estresse percebido, bem como entre estado de saúde e níveis de depressão. Várias décadas de estudos sistemáticos documentam consistentemente um papel proeminente para estressores psicossociais e eventos de vida desfavoráveis na patogênese de doenças psiquiátricas. O estresse psicológico, determinado pelo auto-relato de eventos negativos da vida, freqüentemente precede o início dos episódios afetivos, prevendo a gravidade da depressão e a recidiva da depressão. Existem semelhanças marcantes entre as características cardinais da depressão maior em humanos e as respostas comportamentais e neuroendócrinas ao estresse observado em animais de laboratório (Mello et al., 2003; Almada et al., 2014). O estresse pode preceder a ocorrência da depressão, uma vez que mecanismos fisiopatológicos como a ativação dos eixos HPA e simpato adrenal e consequentemente a secreção do hormônio do crescimento podem ser um elo causal (Galvão-Coelho et al., 2015). Evidências estabeleceram uma associação robusta e causal entre eventos de vida estressantes e episódios depressivos maiores (Slavich & Irwin, 2014; Yang et al., 2015). Eventos adversos no início da vida podem predispor os indivíduos ao desenvolvimento de transtornos de humor e ansiedade na idade adulta, em função do da hiperatividade do eixo HPA e consequente aumento da secreção adrenocortical de hormônios, principalmente o cortisol (Juruena et al., 2013).

Há um modelo interacional para explicar a relação entre o estresse, disfunção do eixo HPA e o desenvolvimento da depressão. De acordo com este modelo, as experiências adversas iniciais podem moldar uma vulnerabilidade genética preexistente ao estresse e à doença, o que resulta em um fenômeno vulnerável ao desenvolvimento da depressão mais tarde na vida, particularmente após a exposição a estressores posteriores (Mello et al., 2003; Gameiro et al., 2014). Devido às limitações inerentes à pesquisa em seres humanos, estudos sobre os efeitos do estresse no cérebro em desenvolvimento usando modelos animais foram particularmente informativos. Um crescente corpo de pesquisas pré-clínicas

demonstra que experiências estressantes durante a vida perinatal e infantil precoce resultam em efeitos profundos e irreversíveis sobre a resposta comportamental e neuroendócrina do organismo maduro ao estresse (Mello et al., 2003; Souza et al., 2015). Estudos sugerem que a proeminência da hiperatividade dos eixos HPA em adultos com transtornos depressivos pode constituir uma ligação entre a ocorrência de estressores anteriores e o desenvolvimento da psicopatologia adulta. Através de evidências com modelos animais e em seres humanos, o trauma precoce pode resultar em hiperatividade de longo prazo, se não permanente, do sistema HPA. Após a exposição ao estresse persistente ou repetitivo na idade adulta, essas vias de estresse já sensíveis tornam-se marcadamente hiperativas, levando a aumentos persistentes de CRH e secreção de cortisol. Isso, por sua vez, pode causar alterações nos receptores de glicocorticóides e assim contribuir para a patogênese do humor, levando a transtornos depressivos (Mello et al., 2003; Kim et al., 2015). A hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) na depressão maior é um achado constante na psiquiatria. Uma parcela significativa de pacientes com depressão maior apresenta concentrações aumentadas de cortisol (o glicocorticóide endógeno em humanos). A hipercortisolemia (aumento das concentrações de cortisol) está relacionada a casos específicos de depressão e depende do tipo e da gravidade da doença, do genótipo, do histórico do trauma durante a infância e, provavelmente, de resiliência, sugerindo que existe um endofenótipo de vulnerabilidade para depressão. A hipercortisolemia ocorre frequentemente em sujeitos com depressão grave, melancólicos, psicóticos ou não (Mello et al., 2007). Estudos encontraram que a vivência de estressores no início da vida se associa à maior risco de transtornos de humor, de ansiedade e de personalidade na idade adulta (Mello et al., 2003; Mello et al., 2007; Gameiro et al., 2014). A literatura sobre a função do eixo HPA, destaca a relevância potencial do estresse inicial para o aparecimento posterior de transtornos psiquiátricos maiores, como o transtorno depressivo maior. Como o eixo HPA é ativado em resposta a estressores, eventos estressantes podem também ter um papel etiológico significativo nas anormalidades do eixo HPA encontradas na depressão. (Shea et al., 2003; Mello et al., 2007; Juruena et al., 2015).

Os resultados significativos através da associação entre estado de saúde e depressão foram semelhantes aos encontrados por Kendall-Tackett (2009), no qual a depressão propicia o aumento da incidência de comportamentos comprometedores para a saúde. Sendo um problema comum entre

pacientes com condições médicas, além de reduzir a qualidade de vida, o transtorno depressivo piora de forma significativa o estado de saúde, como evidenciado no presente estudo, sugerindo ainda atrasar a recuperação da doença física, aumentar a duração da internação hospitalar e aumentar a mortalidade em outros estudos (Lichtman et al., 2014; Sousa-Muñoz et al., 2013; Pacheco & Santos, 2015). A depressão tem impacto significativo na morbidade e mortalidade em diversas doenças crônicas, inclusive no diabetes, representando um potencial fator de risco independente na etiologia de várias doenças, e relevante indicador de um prognóstico desfavorável em função tanto de seus fatores comportamentais quanto de mecanismos biológicos associados (Voinov et al., 2013).

Também foram verificadas relações significativas entre R/E e variável de natureza psicossocial. A associação entre menores níveis de depressão e comprometimento religioso / espiritual, fé religiosa / espiritual, suporte religioso, experiências espirituais religiosas, superação religiosa / espiritual e auto-avaliação global religiosa / espiritual, felicidade subjetiva. Os resultados nos indicam que sujeitos com maiores níveis de R/E tendem a ter menores níveis de depressão, associação verificada em vários estudos (Ellison et al., 2013; Papazisis et al., 2014; Haghghi, 2013; Miller et al., 2014). Estudos verificam que o coping religioso é usado para lidar com o estresse da doença física e esses pacientes tendem a ser menos deprimidos do que aqueles que não utilizam essa estratégia de enfrentamento (Veit & Castro, 2013; Haghghi, 2013).

Há evidências robustas de que o envolvimento religioso está associado à melhora da saúde mental nas áreas da depressão, abuso de substâncias psicoativas e suicídio (Bonelli, Koenig, 2013). Resultados mostram que o significado na vida estava relacionado negativamente à depressão, à desesperança e ao risco de suicídio em amostra espanhola (García-Alandete et al., 2014). Embora o mecanismo exato através do qual a R/E influencia a saúde seja incerto, crenças religiosas podem proporcionar uma visão de mundo em que a doença, o sofrimento e a morte podem ser melhores compreendidos e aceitos. Em suma, nossos resultados sugerem que o uso de estratégias relacionadas a R/E poderiam ser utilizadas para auxiliar na melhoria da saúde mental de pacientes com diabetes.

Ainda existem evidências robustas sobre a influência dos sintomas depressivos sobre a R/E. Sujeitos com altos níveis de sintomas depressivos podem encontrar uma falta de prazer em envolvimento

religiosos, sendo muitas vezes incapazes de participar de atividades religiosas. Por outro lado, sintomas depressivos aparentemente levam algumas pessoas a procurar conforto em sua religião (por exemplo, atendendo a serviços religiosos ou lendo as sagradas escrituras), o que pode, de fato, aumentar a sua religiosidade aparente (Ferraro, Kelley-Moore, 2000). Li et al. (2016) verificaram evidências de que uma maior frequência de atendimento ao serviço religioso diminuiu o risco de depressão incidente e as mulheres com depressão apresentaram menor probabilidade de posteriormente participar dos serviços religiosos. Sanders et al. (2015) verificaram que a R/E foram preditivas para uma melhor saúde mental. A R/E associou-se com um funcionamento psicossocial positivo, como menores níveis de depressão, auto-estima global e sentido de vida. A R/E pode ser uma estratégia adaptativa para lidar com uma doença crônica, uma vez que, proporciona sensação de controle, conforto emocional e sentido de vida. (Envagelista et al., 2016; Zerbetto et al., 2017).

Quanto à associação entre a felicidade subjetiva e os níveis de depressão, não seria surpreendente encontrar dados sugerindo que indivíduos felizes são mais mentalmente saudáveis do que indivíduos menos felizes (Liubomirsky, King & Dieer, 2005). Diener e Seligman (2002) relataram que o grupo mais feliz de universitários tinha poucos sintomas de psicopatologia no inventário de *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, como depressão, hipocondria ou esquizofrenia. As correlações positivas entre felicidade subjetiva com fatores como auto-estima e esperança sugerem que as pessoas mais felizes também tendem a apresentar níveis mais altos de auto-estima e sejam mais esperançosas. Assim, a felicidade relaciona-se com uma autopercepção positiva (Damásio, Zanon, Koller; 2014). Mais ainda, resultados de ensaio clínico randomizado (n=52) demonstraram que pacientes deprimidos, em comparação com indivíduos não deprimidos, apresentaram uma sensibilidade significativamente menor para identificar a felicidade (Ghazavi, Mardany, Pahlavanzadeh; 2016; Shiroma et al., 2016). Estudo em contexto nacional com 263 pacientes idosos de uma unidade de saúde familiar verificou que não ser feliz relacionou-se com maiores escores de depressão (Luchesi et al., 2017). Sabe-se que os indivíduos felizes são mais bem sucedidos em vários domínios de vida do que os infelizes. Em geral, as pessoas tendem a perceber-se em estados de humor positivos quando áreas importantes de suas vidas estão indo bem. Nesta perspectiva, o humor positivo é um reflexo da avaliação positiva de muitas áreas diferentes (como casamento, amizade,

renda, desempenho do trabalho, saúde, etc.) (Liubomirsky, King & Dieer, 2005; Damásio, Zanon, Koller; 2014). Essas áreas e suas respectivas importâncias são, no entanto, diferentes em todas as culturas, por isso é bastante difícil compartilhar culturalmente os níveis de felicidade dentro de um contexto específico, uma vez que o bem-estar subjetivo tem influência de aspectos culturais. (Diener, 2000; Damásio, Zanon, Koller; 2014).

7.1. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS

Uma das maiores limitações do estudo é o instrumento de medida do sistema imunológico, tendo em vista que parâmetros imunológicos como: leucócitos, linfócitos, neutrófilos e monócitos, por mais que apresentem indicações do funcionamento do sistema imune, são marcadores inespecíficos, por serem sensíveis a alterações provenientes de diversos fatores (como diversos medicamentos e patologias). Ademais, não foi possível aplicar os instrumentos comportamentais no mesmo dia da coleta de sangue. Kiecolt-Glaser et al. (2002) destacam que, em estudos de psiconeuroimunologia com humanos, amostras de sangue periférico podem apresentar limitações por não refletirem processos imunológicos importantes que ocorrem nos órgãos linfóides ou outras regiões, como a pele. Sendo assim, os autores relatam que estudos futuros requerem uma atenção mais cuidadosa quanto aos refinamentos metodológicos nas medidas imunológicas, endócrinas e neurais.

No entanto, apesar de não serem obtidas relações significativas entre variáveis psicossociais e imunológicas, variáveis de confusão (uso de medicamentos e patologias que alteram a contagem de leucócitos) foram controladas pelo pesquisador para a minimização de um possível impacto dos marcadores imunológicos na interpretação dos dados. Assim, elaborou-se um formulário de pesquisa clínica (CRF) contemplando dados tanto sócio-demográficos quanto clínicos (co-morbidades clínicas, uso de fármacos, consumo de álcool e cigarro).

As principais evidências apontadas a favor da relação entre depressão e alterações imunológicas não derivam de hemogramas, e sim de estudos de citocinas, (glicoproteínas produzidas por células imunológicas – monócitos, macrófagos, e, principalmente, linfócitos) reconhecidas como os marcadores biológicos da depressão (Lichtblau et al., 2013). No entanto, estudos que envolvem as citocinas,

apresentam um alto custo financeiro, fator limitador que nos impediu de estudar esses marcadores fisiológicos, tendo em vista nossa carência de financiamento no cenário brasileiro atual de pesquisa.

Assim sendo, optamos por investigar o funcionamento das células do sistema imunológico (leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos), que apesar de consistirem em uma medida inespecífica do funcionamento imune, poderiam nos fornecer algum parâmetro do funcionamento imunológico geral, e acerca da produção de citocinas, em virtude das últimas serem produzidas pelas referidas células. Ademais, a contagem dos parâmetros imunológicos supracitados (leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos), já é executada através de exames de rotina (hemograma completo), tendo em vista que, se tratam de pacientes diabéticos e necessitam de submeterem-se a exames periódicos (os quais não têm custo financeiro).

Outra limitação metodológica do estudo refere-se ao desenho de pesquisa, tendo em vista a natureza transversal da coleta de dados. Apesar de serem obtidas relações estatisticamente significativas entre determinadas variáveis, o presente desenho metodológico não permite fazer inferências causais entre as variáveis. Assim, sugeriu-se que estudos futuros investiguem a causalidade no relacionamento entre as variáveis exploradas (como: estresse e depressão, religiosidade/espiritualidade e depressão, felicidade subjetiva e depressão). Nessa perspectiva, embora haja uma literatura epidemiológica robusta que sugere a co-morbilidade entre depressão e DM2, essa literatura é composta principalmente por estudos transversais. Vários estudos transversais estabelecem uma correlação entre as duas condições, no entanto, eles não são capazes de determinar uma relação temporal ou direção de causalidade. Evidências sugerem que, a relação entre depressão e DM2 é bi-direcional (Park et al., 2013; Penckofer et al., 2014; Semenkovich et al., 2015).

Estudos evidenciando que as intervenções na depressão reduzem a inflamação reforçam o argumento de que a depressão aumenta a inflamação (Jaremka et al., 2013). Como limitações nos estudos que investigam a relação entre depressão e inflamação, Stuart e Baune (2012) destacam que há uma minoria de pesquisas nesta área, e as mesmas são inconsistentes. Ademais, os autores ainda apontam que a maioria dos estudos investiga amostras geriátricas, limitando sua generalização para outras populações.

Apesar das referidas limitações, esta co-morbilidade representa uma área promissora para futuras pesquisas com benefícios nas áreas de prevenção e tratamento (Stuart e Baune; 2012).

Por fim, apesar de ter sido encontrada uma diferença significativa ($p=0,021$) na proporção entre homens e mulheres nos grupos sem depressão e com depressão grave, ainda que exista uma diferença de gênero quanto à prevalência de depressão na literatura, pode ser que a diferença na presente amostra tenha sido obtida por uma prevalência maior do sexo feminino e não pela diferença entre os níveis de depressão. Portanto, isto faz com que a não heterogeneidade da amostra quanto à variável sexo caracterize-se como uma limitação metodológica do estudo.

7.2. POSSIBILIDADE DE INTERVENÇÕES FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

No presente estudo verificou-se relações entre o estresse psicológico percebido, níveis mais graves de depressão e a um pior estado de saúde. A utilização do modelo biopsicossocial baseado na PNI auxiliaria a esclarecer as inter-relações bidirecionais entre fatores psicossociais e fisiológicos nos processos de saúde e doença. Intervenções integradas em múltiplas dimensões podem ser aplicadas para ajustar as respostas ao estresse e promover comportamentos saudáveis. Tais intervenções englobam terapias de combinação de medicamentos, dietas, suplementos nutricionais, meditação e outras estratégias comportamentais e de integração mente-corpo (Yan, 2012).

Tendo em vista o impacto do estresse psicológico percebido no estado de saúde, faz-se necessário buscar estratégias para redução de estresse, tais como: intervenções nutricionais, exercício físico, relaxamentos musculares, yoga, dentre outras. Essas intervenções visam reduzir os níveis de estresse, e podem ser clinicamente relevantes, por melhorar a função imune e otimizar os resultados de saúde (Godbout e Glaser, 2006). Como exemplo, um pequeno ensaio clínico randomizado ($n=40$) de Creswell et al (2012), destacou que um treinamento de 8 semanas para redução de estresse baseado em mindfulness reduz a solidão e a expressão genética pró-inflamatória (com diminuição da Proteína C-Reativa) em adultos mais velhos. Outro estudo de Pace et al. (2009), examinou os efeitos da meditação nas respostas neuroendócrinas, imunes inatas e comportamentais induzidas pelo estresse psicossocial, evidenciando que a prática foi correlacionada com diminuição nos escores de angústia e de Il-6. Intervenção através de ioga

com 50 mulheres saudáveis (Kiecolt-Glaser et al., 2010) teve impacto favorável na minimização de respostas inflamatórias induzidas pelo estresse. O exercício físico regular ainda apresenta efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos, sendo que pacientes com doenças crônicas que apresentam indicativos de depressão leve a moderada atingem os maiores efeitos antidepressivos através do exercício físico (Gleeson et al., 2011; Herring et al., 2012) Ademais, a terapia cognitivo-comportamental tem sido eficaz no transtorno do estresse agudo e ainda como estratégia preventiva no transtorno de estresse pós-traumático (Sponchiado et al., 2013). Assim, diferentes estratégias de intervenção podem ser sugeridas para buscar um melhor prognóstico do paciente com DM2, uma vez que um melhor nível de saúde mental associa-se com melhores resultados em saúde e conseqüentemente melhor qualidade de vida, diante das evidências apresentadas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de não terem sido encontradas relações significativas entre variáveis psicossociais e R/E, variáveis bioquímicas e imunológicas, as evidências obtidas demonstram a relevância no que diz respeito ao efeito da R/E sobre a depressão. Investigações científicas futuras sobre possíveis impactos de aspectos de natureza psicossocial e R/E no prognóstico da DM2 utilizando variáveis mais específicas do sistema imunológico, como as citocinas pró-inflamatórias, poderiam ser exploradas quanto a associação entre menores níveis de depressão e menores níveis de complicações clínicas na DM2. Logo, mensurações imunológicas mais refinadas são indicadas, assim como o estudo de fatores de proteção para um prognóstico favorável da DM2, tendo em vista que a psicologia positiva é um campo de estudo promissor.

Em acordo com os resultados do presente estudo pretende-se auxiliar na elaboração de estratégias de promoção, prevenção e intervenção com foco na saúde mental de pacientes com DM e outras doenças metabólicas. Além disso, auxiliar na construção de estratégias para maior aderência do paciente com DM 2 ao tratamento, criando assim um ambiente propício para a evolução favorável da doença, tendo como consequência a melhoria geral na qualidade de vida destas pessoas.

REFERÊNCIAS

- Abrahamian, H., et al. (2016). Mental disorders and diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*; Apr; 128 Suppl 2:S170-8
- Anderson, RJ; Clouse, RE; Freeland, KE; et al. (2001) The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. A Meta-Analysis. *Diabetes Care*; 24: 1069-78.
- Adler, R. (1981). *Psychoneuroimmunology*. Orlando, FL: Academic Press.
- Aldwin, C.M., et al. (2014). Differing pathways between religiousness, spirituality, and health: A self-regulation perspective. *Psychology of Religion and Spirituality*, Vol 6(1), 9-21.
- Almada, L.F., Borges, M.F., Machado, S.E.C. (2014). Considerações neurobiológicas sobre a depressão maior - um histórico neurocientífico. *encontro: revista de psicologia*, v. 17, n.26.
- Antônio, Patrícia. (2010). A Psicologia e a doença crônica: Intervenção em grupo na diabetes Mellitus. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 11(1), 15-27.
- Aspinwall, L.G. (2001). Dealing with adversity: Self-regulation, coping, adaptation, and health. In: Tesser A, Schwarz N, editors. *The Blackwell handbook of social psychology*: Vol 1. Intrapersonal processes. Blackwell; Maiden, MA; pp. 159–614.1
- Azevedo, Alexandre Pinto de, Papelbaum, Marcelo, & D'Elia, Fernanda. (2002). Diabetes e transtornos alimentares: uma associação de alto risco. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 24 (Suppl. 3), 77-80.
- Barroso, Sabrina Martins, Melo, Ana Paula, & Guimarães, Mark Drew Crosland. (2015). Factors associated with depression: sex differences between residents of Quilombo communities. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 18(2), 503-514.
- Baum, A., Cohen, L., & Hall, M. (1993). Control and intrusive memories as possible determinants of chronic stress. *Psychosomatic Medicine*, 55, 274–286.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (1996). *Manual for Beck Depression Inventory II*. San Antonio. TX: Psychological corporation.

- Benschop, R. J., Rodriguez-Feuerhahn, M., & Schedlowski, M. (1996). Catecholamine-induced leukocytosis: Early observations, current research, and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 10, 77–91.
- Black, S.A; Markides, K.S; Ray, L.A. (2003). Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 26(10): 2822–2828.
- Blanca et al. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, Vol. 29, No. 4, 552-557.
- Bonelli, R.M; Koenig, H.G. (2013). Mental disorders, religion and spirituality 1990 to 2010: a systematic evidence-based review. *J Relig Health.*;52:657-73.
- Bralić Lang, V., et al. (2015). The association of lifestyle and stress with poor glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2: a Croatian nationwide primary care cross-sectional study. *Croat Med J.*;56(4):357-65.
- Brazier, J; Roberts, J; Deverill, M. (2002): The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*; 21: 271-92.
- Brazier, J; Usherwood, T; Harper, R. *et al.* (1998): deriving a preference-based single index from the uk sf-36 health survey. *J Clin Epidemiol*; 51: 1115-28.
- Brown DR, Ahmed F, Gary LE, Milbum NG. (1995). Major depression in a community sample of African Americans. *Am J Psychiatry*; 152(3): 373-8.
- Buras, A; et al. (2013). Monocytic parameters in patients with rheumatologic diseases reflect intensity of depressive disorder. *Pol Merkur Lekarski.*;33(198):325-9.
- Campbell, J., Yoon, D. P., & Johnstone, B. (2010). Determining relationships between physical health and spiritual experience, religious practices, and congregational support in a heterogeneous medical sample. *Journal of Religion and Health*, 49, 3–17.

- Campayo, A., de Jonge, P., Roy, J. F., Saz, P., Cámara, C., Quintanilla, M. A. & Lobo, A. (2010). Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 580-589.
- Capuron, L; Bluthé, R.M; Dantzer, R. (2001). Cytokines in clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*; 158(7):1163–1164.
- Capuron, L. et al. (2011). Relationship between adiposity, emotional status and eating behaviour in obese women: Role of inflammation. *Psychological Medicine*, 41, 1517-1528.
- Carnethon, M.R., Biggs, M.L., Barzilay, J.I., Smith, N.L., Vaccarino, V., Bertoni, A.G., Arnold, A., Siscovick, D. (2007). Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch. Intern. Med.* 167, 802–807.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC) (1999). Behavioral risk factor surveillance system survey data. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
- Creswell, J.D; Irwin, M.R; Burklund, L.J, et al. (2012). MindfulnessBased Stress Reduction training reduces loneliness and proinflammatory gene expression in older adults: A small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*; 26(7):1095– 1101.
- Chan, O; Inouye, K; Akirav, E; et al. (2005). Insulin alone increases hypothalamo-pituitary-adrenal activity, and diabetes lowers peak stress responses. *Endocrinology*; 146(3):1382–90.
- Chan, O; Inouye, K; Vranic, M; et al. (2002). Hyperactivation of the hypothalamo-pituitaryadrenocortical axis in streptozotocin-diabetes is associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity. *Endocrinology*; 143(5):1761–8.
- Cherry, K.E. et al. (2013). Perceptions of Longevity and Successful Aging in Very Old Adults. *J Relig Spiritual Aging.*, 1;25(4).

- Chida, Y; Steptoe, A; Powell, L.H. Religiosity/spirituality and mortality. A systematic quantitative review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(2):81-90.
- Christensen, A. J., Edwards, D. L., Wiebe, J. S., Benotsch, E. G., McKelvey, L., Andrews, M., & Lubaroff, D. M. (1996). Effect of verbal self-disclosure on natural killer cell activity: Moderating influence of cynical hostility. *Psychosomatic Medicine*, 58, 150–155.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999; 39(3):143-150.
- Cohen, S; Doyle, W.J; Baum, A. Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosom Med*; 68(3):414–420.
- Cohen, S., Karmack, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396.
- Cohen, S., & Williamsom, G. M. (1988). 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.
- Costa, Edméa Fontes de Oliva, Santana, Ygo Santos, Santos, Ana Teresa Rodrigues de Abreu, Martins, Luiz Antonio Nogueira, Melo, Enaldo Vieira de, & Andrade, Tarcísio Matos de. (2012). Sintomas depressivos entre internos de medicina em uma universidade pública brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(1), 53-59.
- Coussens, L.M, Werb, Z. Inflammation and cancer (2002). *Nature*. Dec 19-26;420(6917):860-867.
- Creswell, J.D; Irwin, M.R; Burklund, L.J, et al. (2012). Mindfulness Based Stress Reduction training reduces loneliness and proinflammatory gene expression in older adults: A small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*; 26(7): 1095– 1101.

- Curcio, C.S.S; Lucchetti, G; Moreira-Almeida, A. (2015). Validation of the Portuguese version of the Brief Multidimensional Measure of Religiousness/Spirituality (BMMRS-P) in clinical and non-clinical samples. *Journal of Religion & Health.*, v.54, n.2, p.435-448.
- Dalmida, S.G, Holstad, M.M; Diiorio, C; Laderman, G. (2009). Spiritual well-being, depressive symptoms, and immune status among women living with HIV/AIDS. *Women Health.* Mar-May; 49(2-3):119-43.
- Damáσιο, B. F., Zanon, C., & Koller, S. H. (2014). Validation and psychometric properties of the Brazilian version of the Subjective Happiness Scale. *Universitas Psychologica*, 13(1), 17.
- Dancey, C.P, Reidy, J (2005). *Statistics without maths for Psychology: using SPSS for Windows.* 3.ed. London: Prentice Hall.
- De Groot, M; Anderson, R; Freedland, K.E, Clouse, R.E; Lustman, P.J. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 63:619– 630.
- Diener, E. Subjective well-being. The science of happiness and a proposal for a national index. *Am Psychol* 2000; 55: 34-43.
- Diener, E., & Seligman, M. E. P. (2002). Very happy people. *Psychological Science*, 13, 81– 84
- Dillon, K. M., & Totten, M. C. (1989). Psychological factors, immunocompetence, and health of breast-feeding mothers and their infants. *Journal of Genetic Psychology*, 150, 155–162.
- Donald et al. (2013). 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.
- Donath, M.Y., Shoelson, S.E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 98–107.

- Dowlati, Y; Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446-457.
- Edwards, K.M., Bosch, J.A., Engeland, C.G., Cacioppo, J.T., Marucha, P.T. (2010). Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol. *Brain Behav. Immun.* 24, 1202–1208.
- Eker, C., Gonul, A.S. (2010). Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder: meanings of inconsistency and directions for future research. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 19–35.
- Ellison, C.G. et al. (2014). Prayer, Attachment to God, and Symptoms of Anxiety-Related Disorders among U.S. Adults *Sociology of Religion*, Volume 75, Issue 2, 1 June 2014, 208–233.
- Ellison, C. G., Fang, Q., Flannelly, K. J., & Steckler, R. A. (2013). Spiritual struggles and mental health: Exploring the moderating effects of religious identity. *The International Journal for the Psychology of Religion*, 23, 214 –229.
- Esposito, K; Nappo, F; Marfella, R; et al. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*;106(16):2067–72.
- Faeda, Alessandra, & Leon, Cassandra Genoveva Rosales Martins Ponce de. (2006). Assistência de enfermagem a um paciente portador de Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 59(6), 818-821.
- Faro, André; & Pereira, Marcos Emanuel. (2013). Estresse: Revisão Narrativa da Evolução Conceitual, Perspetivas Teóricas e Metodológicas. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 14(1), 78-100.
- Ferraro, K. F., & Kelley-Moore, J. A. (2000). Religious consolation among men and women: Do health problems spur seeking? *Journal for the Scientific Study of Religion*, 39, 220–234.
- Fischer, C. W., N. Liebenberg, A. M. Madsen, H. K. Muller, S. Lund, and G. Wegener. (2015). Chronic lipopolysaccharide infusion fails to induce depressive-like behaviour in adult male rats. *Acta Neuropsychiatr.* 27:189–194.

- Folkman, S. (1997a). Positive psychological states and coping with severe stress. *Social Science and Medicine*, 45, 1207-1221.
- Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2000a). Stress, positive emotion, and coping. *Current Directions in Psychological Science*, 9(4), 115-118
- Folkman, S., & Moskowitz, J.T. (2000b). Positive affect and the other side of coping. *American Psychologist*.
- Fráguas, Renério, Soares, Simone Maria de Santa Rita, & Bronstein, Marcelo Delano. (2009). Depressão e diabetes mellitus. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 36 (Suppl. 3), 93-99.
- Frasure-Smith, N. ; Lespérance, F. (2008). Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*; 65(1):62-71.
- Fredrickson, B.L. (2001). The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol*; 56: 218-226.
- Freitas, Thais Helena Proença de, & Souza, Daniella Abbruzzini Ferreira de. (2007). Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*.
- Fujihara, K; Saito, A; Heianza, Y; et al. (2012). Impact of psychological stress caused by the great East Japan earthquake on glycemic control in patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 120: 560–563.
- Galvão-Coelho, Nicole Leite, Silva, Hélderes Peregrino A., & Sousa, Maria Bernardete Cordeiro de. (2015). Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 20(2), 72-81.
- García-Alandete, Joaquín; Marco Salvador, José H; & Pérez Rodríguez, Sandra. (2014). Predicting Role of the Meaning in Life on Depression, Hopelessness, and Suicide Risk among Borderline Personality Disorder Patients. *Universitas Psychologica*, 13(4), 1545-1555.

- Garcia-Rizo C., Fernandez-Egea E; Miller, B.J; et al. (2013). Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naive patients with depression. *Brain Behav Immun.*; 28:49–53.
- Gazzaniga, M. S.; Heatherton, T. F. *Ciência psicológica: mente, cérebro e comportamento*. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- Gendelman, N., Snell-Bergeon, J.K., McFann, K., Kinney, G., Paul Wadwa, R., Bishop, F., Rewers, M., Maahs, D.M., (2009). Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*; 32, 575–579.
- Ghazavi, Z; Mardany, Z; Pahlavanzadeh, S. (2016). Effect of happiness educational program on the level of stress, anxiety and depression of the cancer patients' nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res.*; 21(5):534-540.
- Ginting, H. et al (2015). Spirituality and Negative Emotions in Individuals With Coronary Heart Disease. *J Cardiovasc Nurs.*;30(6):537-45.
- Glaser, R; Kiecolt-Glaser, J.K; Bonneau, R.H; Malarkey, W; Kennedy, S; Hughes, J. (1992). Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.* 54:22–29.
- Gleeson, M; Bishop; N.C, Stensel; D.J, Lindley; M.R; Mastana, S.S; Nimmo, M.A. (2011) The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*;11(9):607–615.134.
- Godbout, J.P; Pesavento, J; Hartman, M.E; et al. (2002). Methylglyoxal enhances cisplatin-induced cytotoxicity by activating protein kinase Cdelta. *J Biol Chem*; 277(4):2554–61.
- Godbout, J.P; Glaser, R. (2006). Stress-induced immune dysregulation: implications for Wound Healing, Infectious Disease, and Cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 1:421–427.

- Gorenstein, C.; Wang, Y. P.; Argimon, I. L. & Werlang, B. S. G. (2011). *Inventário de Depressão de Beck - BDI-II*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Graeff, F.G. (2007). Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 29, supl. 1, p. s3-s6.
- Graeff, F.G; Brandão, ML. (1999). *Neurobiologia das Doenças Mentais*. Ed. Lemos, 5ª edição.
- Graham, C. Happiness and health: lessons--and questions--for public policy. *Health Aff (Millwood)* 2008; 27: 72-87.
- Grant, N; Wardle, J; Steptoe, A. (2009). The relationship between life satisfaction and health behavior: a cross-cultural analysis of young adults. *Int J Behav Med*; 16: 259-268.
- Haghighi, F. (2013). Correlation between religious coping. and depression in cancer patients. *Psychiatr Danub*; Sep; 25(3):236-40.
- Hammen, C. Stress and Depression. (2005). *Annual Review of Clinical Psychology*; 1(1):293–319.
- Hansson, G.K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*; 352:1685-1695.
- Herbert, T.B; Cohen, S. (1993). Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull*, 113: 472-86.
- Herbert, T.B., Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, 55, 364–379.
- Herring, M.P; Puetz, T.W; O'Connor, P.J; Dishman, R.K. (2012). Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*;172(2):101–111.
- Hofmann, S.G; Anu Asnaani, M.A; Hinton, D.E. (2010). Cultural aspects in social anxiety and social anxiety disorder. *Depress Anxiety*; 27(12): 1117-27.

- How, C.B; Ming, K.E, Chin CY. (2011). Does religious affiliation influence glycaemic control in primary care patients with type 2 diabetes mellitus? *Ment Health Fam Med*. Mar; 8(1):21-8.
- Hullet, J.M; & Armer, J.M. (2016). A Systematic Review of Spiritually Based Interventions and Psychoneuroimmunological Outcomes in Breast Cancer Survivorship. *Integr Cancer Ther*.;15(4):405-423.
- Hybels, Celia; George, Linda; Blazer, Dan; Pieper, John; Cohen, Harvey & Koenig, Harold (2014). Inflammation and Coagulation as Mediators in the Relationships between Religious Attendance and Functional Limitations in Older Adults. *Journal of Aging and Health*, 26, 679-697.
- Inouye, K; Chan, O; Riddell, M.C; et al. (2002). Mechanisms of impaired hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function in diabetes: reduced counterregulatory responsiveness to hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab*;15(5):348–55.
- International Diabetes Federation, 2015. Diabetes Atlas, 7th ed. *International Diabetes Federation*, Brussels.
- Ironson, G; Kremer, H; Lucette, A. (2016). Between Spiritual Coping and Survival in Patients with HIV. *J Gen Intern Med.*, Sep; 31(9):1068-76.
- Irwin, M. (2002). Psychoneuroimmunology of Depression: Clinical Implications. *Brain Behav Immun*. 16: 1-16.
- Irwin, M.R., Witarama, T., Caudill, M., Olmstead, R., Breen, E.C. (2015). Sleep loss activates cellular inflammation and signal transducer and activator of transcription (STAT) family proteins in humans. *Brain Behav. Immun*; 47:86–92.
- Iser, Betine Pinto Moehlecke, Stopa, Sheila Rizzato, Chueiri, Patrícia Sampaio, Szwarcwald, Célia Landmann, Malta, Deborah Carvalho, Monteiro, Helena Oliveira da Cruz, Duncan, Bruce Bartholow, & Schmidt, Maria Inês. (2015). Self-reported diabetes prevalence in Brazil: results from National Health Survey 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 305-314.

- Iwasaki, Y., Nishiyama, M., Taguchi, T., Asai, M., Yoshida, M., Kambayashi, M., Terada, Y., Hashimoto, K. (2009). Insulin exhibits short-term anti-inflammatory but longterm proinflammatory effects in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 298, 25–32.
- Jaremka, L.M; Lindgren, M.E; Kiecolt-Glaser, J.F. (2013). Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety.*, 30(4):288-96.
- Jehn, C.F., Kuhnhardt, D., Bartholomae, A., Pfeiffer, S., Schmid, P., Possinger, K., Flath, B.C., Luftner, D. (2010). Association of IL-6, hypothalamus–pituitary–adrenal axis function, and depression in patients with cancer. *Integr. Cancer Ther.* 9, 270–275.
- Jeste, D.V; Palmer, B.W; Rettew, D.C; Boardman, S. (2015). Positive psychiatry: Its time has come. *J Clin Psychiatry.*;76(6):675– 683.
- Johansson, D; Falk, A; Marcus, M.M; et al. (2012) Celecoxib enhances the effect of reboxetine and fluoxetine on cortical noradrenaline and serotonin output in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Oct 1; 39(1):143–148.
- Johnson, D.R; O’Connor, J.C; Hartman, M.E; et al. (2007) Acute hypoxia activates the neuroimmune system which diabetes exacerbates. *J Neurosci*; 27(5): 1161–6.
- Joynt, K.E; Whellan, D.J; O’Connor, C.M. (2003). Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry* 54:248–261.
- Jurena, M.F. (2013). Depressões: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Psi*, v.70: 6-20.
- Juruena, Mario Francisco, & Cleare, Anthony James. (2007). Superposição entre depressão atípica, doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (Suppl. 1), s19-s26.

- Juruena, M.F; Werne Baes, C.V; Menezes, I.C; Graeff, F.G. (2015). Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Curr Pharm Des*; 21: 1369-78.
- Katon, W.J; Rutter, C; Simon, G; et al. (2005). The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Nov; 28(11):2668–2672.
- Kelly, J. (2004). Spirituality as a coping mechanism. *Dimens Crit Care*; Nurs 23: 162–8.
- Kendall-Tackett, K. (2009). Psychological trauma and physical health: a psychoneuroimmunology approach to etiology of negative health effects and possible interventions. *Psychol Trauma*. 1, 35-48.
- Khan, A; Brodhead, A.E; Schwartz, K.A; Kolts, R.L; Brown, W.A. (2005). Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*; 25(4): 318-24.
- Kiecolt-Glaser, J.K, Christian, L., Preston, H., et al. (2010). Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom Med*;72(2): 113–121.
- Kiecolt-Glaser J.K; Derry, H.M, Fagundes, C.P. (2015). Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry*.1;172(11):1075-91.
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (1999). Chronic stress and mortality among older adults. *JAMA*, 282, 2259–2260.
- Kiecolt-Glaser, J.K; Glaser, R.; Gravenstein, S; Malarkey, W.B; Sheridan, J. (1996). Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci*; 93:3043–47.
- Kiecolt-Glaser, J.K; McGuire, L., Robles, T.F; et al. (2002). Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol*; 70:537–547.
- Kiecolt-Glaser, J.K; McGuire, L; Robles, T.F; Glaser, R. (2002). Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol*; 53: 83–107.
- Koenig, H.G. (2004). Religion, spirituality, and medicine: Research findings and implications for clinical practice. *Southern Medical Association*; 97(12):1194–1200.

- Koenig, H. G., & Cohen, H.J. (2002). The link between religion and health: Psychoneuroimmunology and the faith factor. New York: *Oxford University Pres.*
- Koenig, H. G., et al. (1997). Attendance at religious services, interleukin-6, and other biological parameters of immune function in older adults. *Intl J Psych Me*; 27:233–50.
- Koenig, H. G., George, L. K., & Peterson, B. L. (1998). Religiosity and remission of depression in medically ill older patients. *American Journal of Psychiatry*, 155, 536–542.
- Kok, B.E. et al. (2013). How positive emotions build physical health: perceived positive social connections account for the upward spiral between positive emotions and vagal tone. *Psychol Sci*. 1;24(7):1123-32.
- Kronfol, Z., Remick D. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*; 157:683-694.
- Kubik, A; Kaciński, M. (2013). Neurofeedback therapy in patients with non pain syndromes of chronic and paroxysmal character-literature review and own experience. *Przegl Lek.*;70(11):973-5.
- Kubzansky, L.D; Thurston, R.C. (2007). Emotional vitality and incident coronary heart disease: benefits of healthy psychological functioning. *Arch Gen Psychiatry*; 64: 1393-1401.
- Kumar, N. (2004). The relationship between physical & mental health: co-occurring mental& physical disorders. *Indian J Med Res*;120 (5):434-6.
- Kumar, R.; Clermont, G.; Vodovotz, Y.; Chow, C.C. (2004). The dynamics of acute inflammation. *Journal of Theoretical Biology*, v.230, p.145-55.
- Kye, S.Y; Kwon, J.H; Park, K. (2016). Happiness and health behaviors in South Korean adolescents: across-sectional study. *Epidemiol Health.*, 31;38:e2016022.
- Landis, B. J. (1996). Uncertainty, spiritual well-being, and psychosocial adjustment to chronic illness. *Iss Mental Health Nurs*; 17:217–31.

- Leonard, BE; Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol*; 24:165–175.
- Le, T.K., Able, S.L., Lage, M.J., (2006). Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 4, 18.
- Levav, I; Kohn, R; Dohrenwend, B.P; Shrout, P.E; Skodol, A.E; Schwartz, S; et al. (1993). An epidemiological study of mental disorders in a 10-year cohort of young adults in Israel. *Psychol Med*; 23(3): 691-707.
- Li, S., et al. (2016). Religious service attendance and lower depression among women - a prospective cohort study. *Ann Behav Med*; Dec: 50(6): 876-884.
- Li, L., et al. (2013). Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol.*, Apr 15; 217(2):175-84.
- Lichtblau, N., et al. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry.*;25(5):592-603.
- Lichtman, J.H. et al. (2014) Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*; 129:1350–1369.
- Lin, E.H; Katon, W; Von Korff, M; Rutter, C; Simon, G.E; Oliver, M; Ciechanowski, P; Ludman, E.J; Bush, T; Young, B. (2004). Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care*; 27:2154–2160.
- Lin, K.I, Johnson DR, Freund GG. (2007). LPS-dependent suppression of social exploration is augmented in type 1 diabetic mice. *Brain Behav Immun*;21(6):775–82.
- Loewenthal K, Goldblatt V, Gordon T, Lubitsch G, Bicknell H, Fellowes D, et al. (1995). Gender and depression in Anglo-Jewry. *Psychol Med*; 25(5): 1051-63.

- Lucchese, Fernando A., & Koenig, Harold G.. (2013). Religion, spirituality and cardiovascular disease: research, clinical implications, and opportunities in Brazil. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 28(1), 103-128.
- Luchesi et al. (2017). Factors associated with happiness in the elderly persons living in the community. *Arch Gerontol Geriatr*.74:83-87.
- Luft, Caroline Di Bernardi, Sanches, Sabrina de Oliveira, Mazo, Giovana Zarpellon, & Andrade, Alexandro. (2007). Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Revista de Saúde Pública*, 41(4), 606-615.
- Lyubomirsky, S., & Lepper, H. S. (1999). A measure of subjective happiness: Preliminary reliability and construct validation. *Social Indicators Research*, 46(1), 137-155.
- Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., Zitman, F.G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry*; 67, 220–229.
- Lustman, P.J; Anderson, R.J, Freedland, K.E; De Groot, M; Carney, R.M; Clouse, R.E. (2000). Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 23:934–942.
- Lutgendorf, K., Costanzo, S. (2003) Psychoneuroimmunology and health psychology: An integrative model. *Brain, Behavior and Immunity*, 17, 225-232.
- Lyubomirsky, S., King, L., & Diener, E. (2005). The benefits of frequent positive affect: Does happiness lead to success? *Psychological Bulletin*, 131(6), 803-855.
- Maes, M. (2010). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 664–675.

- Maes, M., Scharpe, S., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Suy, E., Calabrese, J., Cosyns, P. (1993). Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 49, 11–27.
- Maes, M; Van Der Planken M; Stevens W.J; Peeters, D; Declerck L.S; Bridts, C.H; Schotte, C; Cosyns, P. (1992). Leukocytosis, Monocytosis and Neutrophilia: Hallmarks of Severe Depression. *J. Psychiatric Research* 26:125-134.
- Maes, M., Yirmiya, R., Norberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis.* 24, 27–53.
- Manchanda, S.C & Madan, K. (2014). Yoga and meditation in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.*;103(9):675-80.
- Marques, Andrea H; Cizza, Giovanni; Sternberg, Esther. (2007). Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (Suppl. 1), s27-s32.
- McIntyre, R.S., Kenna, H.A., Nguyen, H.T., Law, C.W., Sultan, F., Woldeyohannes, H.O., Adams, A.K., Cheng, J.S., Lourenco, M., Kennedy, S.H., Rasgon, N.L., (2010). Brain volume abnormalities and neurocognitive deficits in diabetes mellitus: points of pathophysiological commonality with mood disorders? *Adv. Ther.* 27, 63–80.
- Mello, Andrea Feijo; Juruena, Mario Francisco; Pariante, Carmine M; Tyrka, Audrey R; Price, Lawrence, H; Carpenter, Linda L; Del Porto, Jose Alberto. (2007). Depressão e estresse: existe um endofenótipo?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (Suppl. 1), s13-s18.
- Mello, A.A; Mello, M.F; Carpenter, L.L; Price, L.H. (2003). Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev Bras Psiquiatr*; 25(4): 231-8.
- Mezuk, B; Eaton, WW; Albrecht, S; Golden, S.H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* Dec; 31(12):2383-90.

- Miller, A.H. (2008). Inflammation versus glucocorticoids as purveyors of pathology during stress: have we reached the tipping point? *Biol Psychiatry*; 64(4):263–265.
- Miller, A.H. (1998). Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 21:443–63.
- Miller, A.H, Raison, C.L. (2006). Cytokines, p38 MAP kinase and the pathophysiology of depression. *Neuropsychopharmacology*; 31(10):2089–2090.
- Miller, L. et al. (2014). Neuroanatomical Correlates of Religiosity and Spirituality: A Study in Adults at High and Low Familial Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*.,1;71(2): 128–135.
- Mimura, C; Griffiths, P. (2004). A Japanese version of the perceived stress scale: translation and preliminary test. *Int J Nurs Stud.*;41(4):379-85.
- Molife, C. (2010). Is depression a modifiable risk factor for diabetes burden? *J. Primary Care Commun. Health*; 1, 55.
- Morag M, Morag A, Reichenberg A, Lerer B, Yirmiya R. (1999). Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue - a prospective, double blind study. *J. Psychiatr. Res.* 33:389–95.
- Moreira-Almeida, Alexander, Lotufo Neto, Francisco, & Koenig, Harold G. (2006). Religiousness and mental health: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3), 242-250. Epub August 10, 2006.
- Moreira-Almeida, Alexander, Koenig, Harold G., & Lucchetti, Giancarlo. (2014). Clinical implications of spirituality to mental health: review of evidence and practical guidelines. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(2), 176-182.
- Moreira, Rodrigo O. et al. (2003). Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 19-29.
- Mueller, P. S., D. J. Plevak, and T. A. Rummans. (2001). Religious involvement, spirituality, and medicine: Implications for clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*; 76:1225–35.

- Musselman, D.L; Betan, E; Larsen, H; Phillips, L.S. (2003). Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 54: 317–329.
- Nefs, G; Pouwer, F; Denollet, J; et al. (2012). The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiaDDZoB) study. *Diabetologia*;55(3):608–616.
- Newlin K, Melkus GD, Tappen R, et al. (2008). Relationships of religion and spirituality to glycemic control in black women with type 2 diabetes. *Nurs Res* ;57(5) :331-339
- O'Connor, J. C. ; Johnson, D. R.; Freund, G. G. (2009). Psychoneuroimmune implications of type 2 diabetes: redux. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 29, n. 2, p. 339-58.
- Ortiz, M; Ortiz, E; Gatica, A; Gómez, D. (2011) Psychosocial factors associated with adherence to treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Ter Psicol*, Santiago , v. 29, n. 1, p. 5-11.
- Pace, T.W.W; Negi, L.T, Adame, D.D, et al. (2009). Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*; 34(1):87–98.
- Pacheco, Artur Jorge Câmara, & Santos, Célia Samarina Vilaça de Brito. (2015). Depressão em pessoas com doença cardíaca: Relação com a ansiedade e o controlo percebido. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, (14), 64-71.
- Pan, A., YE, X., Franco, O.H., Li, H., Yu, Z., Zou, S., Zhang, Z., Jiao, S., Lin, X. (2008). Insulin resistance and depressive symptoms in middle-aged and elderly Chinese: findings from the Nutrition and Health of Aging Population in China Study. *J. Affect Disord.* 109, 75–82.
- Papazisis, G; Nicolaou, P; Tsigas, E; Christoforou, T; Sapountzi-Krepia, D. (2014). Religious and spiritual beliefs, self-esteem, anxiety, and depression among nursing students. *Nurs Health Sci.*;16(2):232-8.

- Paranhos, Mariana Esteves; Argimon, Irani Iracema de Lima; Werlang, Blanca Susana Guevara. (2010). Propriedades psicométricas do Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II) em adolescentes. *Aval. psicol.*, Porto Alegre , v. 9, n. 3.
- Pargament, K. I., & Lomax, J. W. (2013). Understanding and addressing religion among people with mental illness. *World Psychiatry*, 12, 26–32.
- Park, M., Katon, W.J., and Wolf, F.M. (2013). Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.*; 35: 217–225.
- Park, C.L; Masters, K.S; Salsman, J.M, Wachholtz, A; Clements, A.D; Salmoirago-Blotcher, E., et al. (2017). Advancing our understanding of religion and spirituality in the context of behavioral medicine. *J Behav Med*;40(1):39-51.
- Parkin, D.M; Boyd, L; Walker, L.C. (2011) The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*; 105 Suppl 2: S1.
- Penckofer, S et al. (2014). State of the science: depression and type 2 diabetes. *West J Nurs Res.*;36(9):1158-82.
- Peselow, E. et al. (2014). The impact of spirituality before and after treatment of major depressive disorder. *Innov Clin Neurosci.*;11(3-4):17-23.
- Petrie, K. J., Booth, R. J., Pennebaker, J. W., Davison, K. P., & Thomas, M. G. (1995). Disclosure of trauma and immune response to a hepatitis B vaccination program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 787–792.
- Polzer RL, Miles MS. (2005). Spirituality and self-management of diabetes in African Americans. *J Holist Nurs*; 23(2):230- 250
- Polzer RL, Miles MS. (2007). Spirituality in African Americans with diabetes: self-management through a relationship with God. *Qual Health Res*;17(2):176-188.
- Ray, O. (2004). How the mind hurts and heals the body. *American Psychologist*, 59, 29–40.

- Reis, R.S; Hino, A.A., Añez, C.R. (2010). Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol.* Jan;15(1):107-14.
- Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.*;9(1):86-93.
- Reynolds, N. et al. (2014). Spiritual coping predicts 5-year health outcomes in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.*;13(5):593-600.
- Rincon, J; Pedreanez, A; Viera, N; Arcaya, J.L; Carrizo, E; Mosquera, J. (2009). Depressive status does not alter renal oxidative and immunological parameters during early diabetic nephropathy in rats. *World J Biol Psychiatry*; 10:560–566.
- Rippentrop, E. A., Altmaier, E. M., Chen, J. J., Found, E. M., & Keffala, V. J. (2005). The relationship between religion/spirituality and physical health, mental health, and pain in a chronic pain population. *Pain*, 116, 311–321.
- Ruiz, Juliana Elena et al. Psiconeuroendocrinologia do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo , v. 29, supl. 1, p. s7-s12, May 2007.
- Segerstrom, S. C. (2000). Personality and the immune system: Models, methods, and mechanisms. *Annals of Behavioral Medicine*, 22, 180–190.
- Sephton, S. E., C. Koopman, M. Schaal, C. Thoresen, and D. Spiegel. (2001). Spiritual expression and immune status in women with metastatic breast cancer: An exploratory study. *Breast J*; 7:345–53.
- Seidel, A; Arolt, V; Hunstiger, M; et al. (1996). Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand* 94:198-204.
- Semenkovich; Brown; Svrakic; Lustman (2015). Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. Apr;75(6):577-87.

- Shea, A; Walsh, C; Macmillan, H; Steiner, M. (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology*;30(2):162-78.
- Shiroma, P.R; Thuras, P; Johns, B, Lim K.O (2016). Facial recognition of happiness among older adults with active and remitted major depression. *Psychiatry Res.* Sep 30;243:287-91.
- Sin, N.L. (2016). The Protective Role of Positive Well-Being in Cardiovascular Disease: Review of Current Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Curr Cardiol Rep.* Nov;18(11):106.
- Simoni, J. M., M. G. Martone, and J. F. Kerwin. (2002). Spirituality and psychosocial adaptation among women with HIV/AIDS: Implications for counseling. *J Counsel Psychol*; 49: 139–47.
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774-815.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2016). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (2016). Perguntas frequentes sobre diabetes (II). *SBEM*. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/perguntas-frequentes-sobre-diabetes-ii/>
- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (2011). *SBPC/ML*.
- Solomon, G.F, Moos, R.H. (1964). Emotions, immunity, and disease; a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry*;11:657-74.
- Straub, R.H. & Cutolo, M. (2018). Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wien Med Wochenschr.*;168(3-4):76-84.
- Stroppa, A., Colugnati, F.A; Koenig, H.G; Moreira-Almeida, A. (2018). Religiosity, depression, and quality of life in bipolar disorder: a two-year prospective study. *Rev Bras Psiquiatr.*,15:0.


- Southwick, S.M; Charney, D.S. (2012). The Science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science*; 338(6103): 79-82.
- Sousa-Muñoz, Rilva Lopes de, Fernandes Junior, Ezemir Dantas, Nascimento, Divany de Brito, Garcia, Bruno Braz, & Moreira, Iramirton Figuéredo. (2013). Associação entre sintomatologia depressiva e óbito hospitalar em idosos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 62(3), 177-182.
- Souza, M.B.C; Silva; H.P.A; Galvão-Coelho, N.L. (2015). Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. *Estudos de Psicologia*. (Natal), 20(1), 2-11.
- Sridhar, G.R. (2007). Psychiatric co-morbidity and diabetes. *Indian J Med Res*;125(3):311–320.
- Stapelberg, N., D. Neumann, et al. (2015). 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.
- Stuart, M.J; Baune, B.T. (2012). Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*; 36:658–676.
- Tata, D.A., Anderson, B.J. (2010). The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. *Physiol. Behav.* 99, 186–193.
- Teng, C. T., & Nakata, A. C. (2009). Distúrbios neurocognitivos e fisiopatologia de depressão. In Teng, C. T. et. al. *Depressão e cognição*. (pp. 25-41). São Paulo: Atheneu.
- Thaneerat, T., Tangwongchai, S., Worakul, P., 2010. Prevalence of depression, hemoglobin A1C level, and associated factors in outpatients with type-2 diabetes. *Asian Biomed.* (Research Reviews and News) 3, 383.
- Timonen, M., Salmenkaita, I., Jokelainen, J., Laakso, M., Harkonen, P., Koskela, P., Meyer-Rochow, V.B., Peitso, A., Keinanen-Kiukaanniemi, S. (2007). Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from Finnish military conscripts. *Psychosom. Med.* 69, 723–728.

- Tuğlu, C; Kara, H. (2003). Depression, cytokines and immune system. *Bull Clin Psychopharmacol*; 13: 142-150.
- Uehara, A; Gottschall, P.E; Dahl, R.R; et al. (1987). Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin releasing factor. *Endocrinology*;121(4):1580–2.
- Unantenne, N. et al. (2013). The strength to cope: spirituality and faith in chronic disease. *J Relig Health.*;52(4):1147-61.
- Uhl, R.L. et al. (2014). Management of chronic musculoskeletal pain. *J Am Acad Orthop Surg.*; 22(2):101-10.
- Van de Velde, S; Bracke, P; Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries: cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*; 71(2): 305-13.
- Van der Feltz-Cornelis, C.M., Nuyen, J., Stoop, C., Chan, J., Jacobson, A.M., Katon, W., Snoek, F., Sartorius, N. (2010). Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry* 32, 380–395.
- Vedhara, K; Cox, N.K.M; Wilcock, G.K, Perks, P; Hunt, M. et al. (1999). Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet*; 353:627–31.
- Veit, Carina Maria, & Castro, Elisa Kern de. (2013). Coping religioso/espiritual e câncer de mama: Uma revisão sistemática da literatura. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 14(1), 1-22.
- Vismari, Luciana, Alves, Glaucie Jussilane, & Palermo-Neto, João. (2008). Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 35(5), 196-204.
- Voinov, B. Richie, W.D, Bailey, R.K. (2013). Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. *Prim Care Companion CNS Disord*; 15(2).
- Wales, JK. (1995). Does psychological stress cause diabetes? *Diabet Med*; 12:109–112.

- Watkins, Y.J; Quinn, L.T; Ruggiero, L; Quinn, M.T; Choi, Y.K. (2013). Spiritual and religious beliefs and practices and social support's relationship to diabetes self-care activities in African Americans. *Diabetes Educ.* 2013 Mar-Apr;39(2):231-9.
- Wilhem, K; Parker, G. (1994). Sex differences in the lifetime depression rates: fact or artifact? *Psychol Med*; 24(1): 97-111.
- Wyss-Coray, T. (2006) Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat. Med.* 12, 1005-1015
- Yan, Q. The role of psychoneuroimmunology in personalized and systems medicine. *Methods Mol Biol.* 2012; 934:3-19.
- Yang, J., Li, S., Zheng, Y. (2009). Predictors of depression in Chinese communitydwelling people with type 2 diabetes. *J. Clin. Nurs.* 18, 1295–1304.
- Yang, L. et al. (2015). The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol.*;13(4):494-504.
- Yurdakul, Dilşad; Gürer, Ümran Soyogul; Rayaman, Erkan; Erçag, Erol; Haklar, Goncagül; Çevikbaş, Adile. (2013). The effects of antidepressant drugs on polymorphonuclear leukocyte functions and levels of folic acid, vitamin b12, zinc and copper in major depression. *Nobel medicus journal*; vol. 9 issue 1, p.81.
- Zammit, S; Owen, M.J. (2006). Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *Br J Psychiatry*; 188: 199-201.
- Zuardi, A. W. (2014). Fisiologia do estresse e sua influência na saúde. Retirado em: fmrp.usp.br, v.(23).
- Zunszain, P.A; Hepgul, N., Pariante, C.M. (2013). Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci.*;14:135-51.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa "Diabetes Mellitus tipo 2 e Depressão: Uma perspectiva psiconeuroimunológica". Nesta pesquisa pretendemos investigar principalmente possíveis sintomas de depressão em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) atendidos no Centro Estadual de Atenção Especializada – CEAE (HAS/DM/DRC), da Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) em Juiz de Fora – MG. O motivo que nos leva a estudar esse tema é por sintomas depressivos oferecerem um risco maior para a piora do controle da DM2.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: O Sr. (a) responderá instrumentos que indicam estados emocionais (para investigação de sintomas de depressão e de estresse); uma escala para avaliação da qualidade de vida; e uma para verificar o nível de religiosidade/espiritualidade; e será realizado um exame de sangue de rotina (hemograma completo), no qual já é solicitado periodicamente pelo (a) médico (a) que o (a) acompanha - para verificarmos o valor de sua hemoglobina glicada, a contagem de seus leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos. Teremos acesso apenas aos resultados de seu exame para usar esses dados na pesquisa, desde que o (a) Sr. (a) nos autorize, estando de acordo com esse termo. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em ser mínimos, ou seja, existe alguma chance do Sr. (a) ter algum tipo de desconforto emocional (como, por exemplo: experimentar emoções, sentimentos e/ou pensamentos desagradáveis) por estarmos investigando estados emocionais. Mas, se você sentir algum desconforto, pode se recusar a participar da pesquisa ou interromper sua participação em qualquer momento, além disso, se for de seu desejo, há a possibilidade de você ser encaminhado para alguma Clínica de Psicologia, fato que pode ser uma vantagem importante ao participar desta pesquisa. Assim, se verificarmos que o Sr. (a) sugere algum tipo de dificuldade emocional com a aplicação de nossos questionários ou por outro indicativo, e caso não esteja em tratamento psicológico, recomendaremos o acompanhamento psicológico (de baixo custo, com valor mais acessível, ou, se possível, gratuito) em alguma instituição, de preferência assim que terminamos as perguntas, ou após os resultados serem melhor analisados (nos comunicando, se for necessário, por contato telefônico ou e-mail). A pesquisa contribuirá para que, sejam construídas estratégias para melhoria da saúde mental e emocional, permitindo um bom controle da DM2, e melhoria da qualidade de vida pelos sujeitos que convivem com essa doença, uma vez que, a partir de nossos dados, pretendemos reforçar aos serviços de saúde a importância de se investir em apoio psicológico aos pacientes que estão em tratamento de diabetes. Para participar deste estudo o Sr. (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira.

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

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa Humana - UFJF
Campus Universitário da UFJF
Pró-Reitoria de Pesquisa
CEP: 36036-900
Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. 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.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. 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 e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa "Diabetes Mellitus tipo 2 e Depressão: Uma perspectiva psiconeuroimunológica", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2017.

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Nome do Pesquisador Responsável: Caio Mendes de Freitas

Endereço profissional: Rua José Lourenço Kelmer, 1300 – São Pedro

CEP: 36036-330/ Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 3216-5234

E-mail: caio.mendesf@outlook.com

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

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa Humana - UFJF

Campus Universitário da UFJF

Pró-Reitoria de Pesquisa

CEP: 36036-900

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

ANEXOS

ANEXO 1- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da pesquisa: Diabetes Mellitus tipo II e Depressão: Uma perspectiva psiconeuroimunológica

Pesquisador: Caio Mendes de Freitas



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57042016.1.0000.5147

Instituição Proponente: Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.805.716

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo da pesquisa está bem delineado, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e estão adequadamente descritos, considerando que os indivíduos não sofrerão qualquer dano ou sofrerão prejuízo pela participação ou pela negação de participação na pesquisa e benefícios esperados. A avaliação dos Riscos e Benefícios estão de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, apresenta o tipo de estudo, número de participantes, critério de inclusão e exclusão, forma de recrutamento. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização. O cronograma mostra as diversas etapas da pesquisa, além de mostra que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo CEP. O orçamento lista a relação detalhada dos custos da pesquisa que serão financiados com recursos próprios conforme consta no campo apoio financeiro. A pesquisa proposta está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens IV.6, II.11 e XI.2; com a Norma Operacional CNS 001 de 2013. Itens: 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; 3.3 - f; com o Manual Operacional para CEPs Item: VI - c; e com o Manual para submissão de pesquisa "Desenho". O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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: Janeiro de 2018.

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_BASICAS_DO_PROJETO_683453.pdf	06/10/2016 13:09:01		Aceito
Outros	Instrumentos_de_coleta_de_dados_da_pesquisa.pdf	06/10/2016 10:42:45	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/10/2016 10:39:19	Caio Mendes de Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido.pdf	06/10/2016 10:38:58	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Orçamento	Orcamento_financeiro.pdf	06/10/2016 10:38:27	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	06/10/2016 10:29:52	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	14/06/2016 21:04:16	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Outros	Mecanismos_explicativos_norteadores.pdf	07/06/2016 17:43:11	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Confidencialidade_e_Sigilo.pdf	05/06/2016 19:16:40	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura.pdf	04/06/2016 14:40:17	Caio Mendes de Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

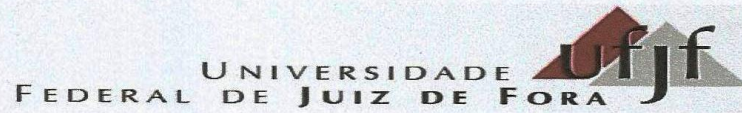
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 04 de Novembro de 2016

Assinado por Vânia Lúcia Silva
(Coordenador)

ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS**Formulário de Pesquisa Clínica****Nome:****Gênero:****Idade:****Escolaridade:****Ocupação:****Estado civil:****Comorbidades clínicas:****Uso de fármacos:****Consumo de álcool/cigarro:**

ANEXO 3- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI II)

(Beck et al., 1996; Cunha, 2001)

ARG.04.11

BDI-II

Inventário de Depressão de Beck

Folha de Aplicação/Respostas

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Local de Nascimento: _____ / _____ / _____
dia mês ano Cidade Estado País

Idade: _____ Sexo: M () F () Escolaridade: _____

Curso/Série: _____ Escola/Instituição: _____ Públ. () Priv. ()

Ocupação: _____ Data da Aplicação: ____ / ____ / ____
dia mês ano

Aplicador: _____

Autorizo uso sigiloso em pesquisa: _____

assinatura

Instruções:

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (alterações no padrão de sono) e o item 18 (alterações de apetite).

PEARSON

BDI-II. Copyright © 1996 NCS Pearson, Inc.
 Brazilian adaptation Copyright © 2011 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from NCS Pearson, Inc.

© 2011 Casapsi Livraria e Editora Ltda

É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
 Av. Francisco Matarazzo, 1500 - Conjunto 51 - Ed. New York
 Centro Empresarial Água Branca - CEP 05001-100
 Tel. Fax: (11) 3672 1240 - www.casadopsicologo.com.br

A presente Folha de Aplicação/ Respostas é impressa em cores.
 Caso desconfie de sua autenticidade, ligue para (11) 3672.1240

- | | |
|--|--|
| <p>1. Tristeza</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar. <p>2. Pessimismo</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas dêem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar. <p>3. Fracasso passado</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total. <p>4. Perda de prazer</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar. <p>5. Sentimentos de culpa</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo. <p>6. Sentimentos de punição</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a). | <p>7. Auto-estima</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim. <p>8. Autocrítica</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece. <p>9. Pensamentos ou desejos suicidas</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade. <p>10. Choro</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo. <p>11. Agitação</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa. <p>12. Perda de interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa. |
|--|--|

Subtotal da página 1 ██████████

13. Indecisão

- 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
- 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.
- 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

14. Desvalorização

- 0 Não me sinto sem valor.
- 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
- 3 Eu me sinto completamente sem valor.

15. Falta de energia

- 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
- 1 Tenho menos energia do que costumava ter.
- 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- 3 Não tenho energia suficiente para nada.

16. Alterações no padrão de sono

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- 1a Durmo um pouco mais do que o habitual.
- 1b Durmo um pouco menos do que o habitual.
- 2a Durmo muito mais do que o habitual.
- 2b Durmo muito menos do que o habitual.
- 3a Durmo a maior parte do dia.
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

17. Irritabilidade

- 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- 3 Fico irritado(a) o tempo todo.

18. Alterações de apetite

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes.
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes.
- 3a Não tenho nenhum apetite.
- 3b Quero comer o tempo todo.

19. Dificuldade de concentração

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

20. Cansaço ou fadiga

- 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.
- 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

21. Perda de interesse por sexo

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Subtotal da página 1 Subtotal da página 2 Subtotal da página 2 Pontuação total

ANEXO 4 – 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 5 – SF-6D

(Brazier et al., 2002., Campolina et al., 2001)

SF-6D adaptado para língua portuguesa - Brasil

Instruções: Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quanto você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Por favor, marque para cada questão o item que mais se aproxima da maneira como você se sente. Se estiver em dúvida de como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

Funcional

1. Devido a sua saúde você não teria dificuldades em fazer atividades vigorosas que exigem muito esforço tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos
2. Devido a sua saúde você teria dificuldades em fazer atividades vigorosas que exigem muito esforço tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos
3. Devido a sua saúde você teria dificuldades para subir vários lances de escada ou andar mais de 1 quilômetro
4. Devido a sua saúde você teria dificuldades para subir um lance de escada ou andar vários quarteirões
5. Devido a sua saúde você teria dificuldades para andar um quarteirão
6. Devido a sua saúde você teria dificuldades para tomar banho ou vestir-se

Limitação Global

1. Você não teve problemas com seu trabalho ou alguma atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou problemas emocionais
2. Você teve problemas com seu trabalho ou alguma atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou problemas emocionais

Aspectos Sociais

1. Sua saúde física ou problemas emocionais não interferiram nas suas atividades sociais normais
2. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram ligeiramente nas suas atividades sociais normais
3. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram moderadamente nas suas atividades sociais normais
4. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram bastante nas suas atividades sociais normais
5. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram extremamente nas suas atividades sociais normais

Dor

1. Você não tem dor no corpo
2. Você tem dor no corpo muito leve
3. Você tem dor no corpo leve
4. Você tem dor no corpo moderada
5. Você tem dor no corpo grave
6. Você tem dor no corpo muito grave

Saúde Mental

1. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida uma pequena parte ou nenhuma parte do tempo
2. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida alguma parte do tempo
3. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida uma boa parte do tempo
4. Você tem se sentido um pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida a maior parte do tempo
5. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida todo tempo

Vitalidade

1. Você tem se sentido esgotado ou cansado uma pequena parte ou nenhuma parte do tempo
2. Você tem se sentido esgotado ou cansado alguma parte do tempo
3. Você tem se sentido esgotado ou cansado uma boa parte do tempo
4. Você tem se sentido esgotado ou cansado a maior parte do tempo
5. Você tem se sentido esgotado ou cansado todo tempo

**ANEXO 6 - BRIEF MULTIDIMENSIONAL MEASURE OF RELIGIOUSNESS/
SPIRITUALITY (BMMRS-P)**

(Curcio; Lucchetti; Moreira-Almeida; 2015)

A) Experiências espirituais diárias

As seguintes questões lidam com as possíveis experiências espirituais. Com que frequência você tem as seguintes experiências:

1- Sinto a presença de Deus.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

2- Encontro força e conforto na minha religião.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

3- Sinto profunda paz interior ou harmonia.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

4- Desejo estar próximo ou em união com Deus.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

5- Sinto o amor de Deus por mim, diretamente ou por meio dos outros.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

6- Sou espiritualmente tocado pela beleza da criação.

1. Muitas vezes ao dia
2. Todos os dias
3. A maior parte dos dias
4. Alguns dias
5. De vez em quando
6. Nunca ou quase nunca

B) Valores/crenças

7- Creio em um Deus que cuida de mim.

1. Concordo totalmente
2. Concordo
3. Discordo
4. Discordo totalmente

8 - Sinto uma grande responsabilidade em reduzir a dor e o sofrimento no mundo.

1. Concordo totalmente
2. Concordo
3. Discordo
4. Discordo totalmente

C) Perdão

Por causa de minhas crenças espirituais ou religiosas:

9- Tenho perdoado a mim mesmo pelas coisas que tenho feito de errado.

1. Sempre ou quase sempre
2. Frequentemente
3. Raramente
4. Nunca

10- Tenho perdoado aqueles que me ofendem.

1. Sempre ou quase sempre
2. Frequentemente
3. Raramente
4. Nunca

11- Sei que Deus me perdoa.

1. Sempre ou quase sempre
2. Frequentemente
3. Raramente
4. Nunca

D) Práticas religiosas particulares

12- Com que frequência você reza (ora) intimamente em lugares que não sejam igreja ou templo religioso?

1. Mais de uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Algumas vezes por semana
4. Uma vez por semana
5. Algumas vezes no mês
6. Uma vez no mês
7. Menos de uma vez ao mês
8. Nunca

13- De acordo com sua tradição religiosa ou espiritual, com que frequência você medita (intimidade com Deus)?

1. Mais de uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Algumas vezes por semana
4. Uma vez por semana
5. Algumas vezes no mês
6. Uma vez no mês
7. Menos de uma vez ao mês
8. Nunca

14- Com que frequência você assiste ou ouve programas religiosos na TV ou rádio?

1. Mais de uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Algumas vezes por semana
4. Uma vez por semana
5. Algumas vezes no mês
6. Uma vez no mês

7. Menos de uma vez ao mês
8. Nunca

15- Com que frequência você lê a bíblia ou outra literatura religiosa (livros, jornais, revistas e folhetos)?

1. Mais de uma vez ao dia
2. Uma vez ao dia
3. Algumas vezes por semana
4. Uma vez por semana
5. Algumas vezes no mês
6. Uma vez no mês
7. Menos de uma vez ao mês
8. Nunca

16 - Com que frequência são feitas orações ou agradecimentos antes ou após as refeições em sua casa?

1. Em todas as refeições
2. Uma vez ao dia
3. No mínimo uma vez por semana
4. Apenas em ocasiões especiais
5. Nunca.

E) Superação Religiosa e Espiritual

Pense a respeito do que você entende e como lida com os principais problemas em sua vida. Com que intensidade você se vê envolvido nessas maneiras de enfrentá-los?

17- Penso que minha vida faz parte de uma força espiritual maior.

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

18- Trabalho em união com Deus

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

19- Vejo Deus como força, suporte e guia.

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

20- Sinto que Deus me castiga por meus pecados ou falta de espiritualidade.

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

21- Eu me pergunto se Deus me abandonou.

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

22- Tento entender o problema e resolvê-lo sem confiar em Deus.

1. Muito
2. Bastante
3. Um pouco
4. Nada

23- O quanto sua religião está envolvida (interessada) na compreensão e na maneira de lidar com situações estressantes (difíceis)?

1. Muito envolvida
2. Pouco envolvida
3. Não muito envolvida
4. Nem um pouco envolvida

F) Suporte Religioso

Essas questões são destinadas a verificar o quanto de ajuda as pessoas de sua comunidade religiosa iriam lhe proporcionar, caso você precisasse no futuro.

24- Se você estivesse doente, quantas pessoas de sua comunidade religiosa lhe ajudariam?

1. Muitas
2. Algumas
3. Poucas
4. Nenhuma

25- Quanto conforto as pessoas de sua comunidade religiosa lhe dariam se você estivesse em uma situação difícil?

1. Muito
2. Algum
3. Pouco

4. Nenhum

Às vezes o contato que temos com os outros nem sempre é agradável.

26- Com que frequência as pessoas de sua comunidade religiosa procuram por você?

1. Frequentemente
2. Muitas vezes
3. De vez em quando
4. Nunca

27 - Com que frequência as pessoas de sua comunidade religiosa criticam você e as coisas que você faz?

1. Frequentemente
2. Muitas vezes
3. De vez em quando
4. Nunca

G) História religiosa/espiritual

28- Você já teve alguma experiência religiosa ou espiritual que mudou a sua vida?

Não Sim

Se SIM, qual era a sua idade quando essa experiência aconteceu? _____

29- Você já teve alguma recompensa com a sua fé?

Não Sim

Se SIM, qual era a sua idade quando essa experiência aconteceu? _____

30- Você já teve alguma perda significativa da sua fé? Não Sim

Se SIM, qual era a sua idade quando essa experiência aconteceu? _____

H) Comprometimento

31- Eu tento levar fortemente minhas crenças religiosas ao longo de minha vida.

1. Concordo totalmente
2. Concordo
3. Discordo
4. Discordo totalmente

32- Durante o ano passado você contribuiu financeiramente para a comunidade religiosa ou para as causas religiosas?

Contribuição semanal:

Contribuição mensal:

Contribuição anual:

33- Em uma semana, quantas horas você dedica em atividades da sua igreja ou atividades que você faz por razões religiosas ou espirituais? _____

I) Religiosidade Organizacional

34- Com que frequência você participa de serviços religiosos (rituais, missas, cultos, celebrações)?

1. Mais de uma vez por semana
2. Toda a semana (semanal)
3. Uma ou duas vezes por mês
4. Todo mês (mensal)
5. Uma ou duas vezes por ano
6. Nunca

35- Além dos serviços religiosos, com que frequência você faz parte de outras atividades da igreja e templos religiosos?

1. Mais de uma vez por semana
2. Toda a semana (semanal)
3. Uma ou duas vezes por mês
4. Todo mês (mensal)
5. Uma ou duas vezes por ano
6. Nunca

J) Preferência religiosa

36- Qual é sua religião no momento?

Se Evangélico, qual a denominação religiosa?

K) Auto-avaliação Global

37- Até que ponto você se considera uma pessoa religiosa?

1. Muito religiosa
2. Moderadamente religiosa
3. Pouco religiosa
4. Nem um pouco religiosa

38- Até que ponto você se considera uma pessoa espiritualizada?

1. Muito espiritualizada
2. Moderadamente espiritualizada
3. Pouco espiritualizada
4. Nem um pouco espiritualizada

ANEXO 7- ESCALA DE FELICIDADE SUBJETIVA (EFS)

Instruções: Para cada uma das seguintes afirmações ou perguntas faça, por favor, um círculo em torno do número da escala que você pensa ser o mais apropriado para descrevê-lo. Você pode escolher qualquer número de 1 a 7.

1. Em geral, eu me considero:

1	2	3	4	5	6	7
Uma pessoa não muito feliz			Nem infeliz, nem feliz		Uma pessoa muito feliz	

2. Comparado à maioria dos meus colegas/amigos, eu me considero:

1	2	3	4	5	6	7
Menos feliz			Nem menos feliz, nem mais feliz		Mais feliz	

3. Algumas pessoas, de maneira geral, são muito felizes. Elas aproveitam a vida independentemente do que esteja acontecendo, conseguindo o máximo de cada situação. Em que medida essa caracterização descreve você?

1	2	3	4	5	6	7
Nem um pouco			Nem pouco, nem muito		Muito	

4. Algumas pessoas, de maneira geral, **não são muito felizes**. Embora não estejam deprimidas, elas nunca parecem tão felizes quanto poderiam ser. Em que medida essa caracterização descreve você?

1	2	3	4	5	6	7
Nem um pouco			Nem pouco, nem muito		Muito	