

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

HELENA GARCIA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DE FATORES EXTERNOS E BIOLÓGICOS NA DEPRESSÃO
PERINATAL**

Pelotas

2024

HELENA GARCIA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DE FATORES EXTERNOS E BIOLÓGICOS NA DEPRESSÃO
PERINATAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde e Comportamento da Universidade Católica de
Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau
de Doutora em Saúde e Comportamento.

Orientador: Adriano Martimbianco de Assis

Coorientadora: Aline Longoni dos Santos

Pelotas

2024

Ficha catalográfica

Santos, Helena Garcia dos

Influência de fatores externos e biológicos na depressão perinatal / Helena Garcia dos Santos. - Pelotas: UCPEL, 2024.

113 f.

Orientador: Adriano Martimbiano de Assis.

Co-orientador: Aline Longoni dos Santos.

Tese (Doutorado) - Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2024.

1.Depressão perinatal. 2.Ciclo gravídico-puerperal. 3.COVID-19. 4.Pandemia. 5.Vitamina D. 6.Episódio depressivo maior. I. Assis, Adriano Martimbiano. II. Santos, Aline Longoni dos. II. Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

**INFLUÊNCIA DE FATORES EXTERNOS E BIOLÓGICOS NA DEPRESSÃO
PERINATAL**

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Fernanda Nedel. Universidade Católica de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Bicca Dode. Universidade Católica de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Débora Kurrle Rieger Venske. Universidade Federal de Santa Catarina

Orientador – Prof. Dr. Adriano Martimbianco de Assis

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais José Nei e Elaine, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui. Vocês me ensinaram o poder da educação, o amor pela ciência e pela prática docente, fazendo com que eu seguisse os mesmos passos profissionais e tenha muito orgulho dessa trajetória. A finalização deste doutorado é a prova de todo amor e suporte incondicional que sempre recebi.

Vocês sempre serão minha base na vida, na docência e no mundo. Obrigada por absolutamente tudo. Eu amo vocês!

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Adriano Martimbianco de Assis, quando em nossa primeira reunião me apresentou uma temática bem diferente da qual estou acostumada e depositou em mim a confiança de elaborar este estudo. Obrigada por ter acreditado no meu potencial e por conduzir o processo de orientação de uma forma sábia, tranquila e valiosa.

Agradeço à minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Aline Longoni dos Santos por compartilhar seu conhecimento e me ajudar a otimizar o processo de escrita.

Agradeço à Jéssica Trettim que na etapa final me auxiliou com sua expertise em análise estatística, e sempre esteve à disposição para qualquer dúvida.

Agradeço à Mariana Bonati e à Fernanda Pedrotti pela amizade, apoio e incentivo. Apreendi com vocês muito além da pesquisa. Vocês são exemplos de profissionais e pessoas que eu espero manter sempre por perto.

Agradeço aos meus pais José Nei e Elaine, que não mediram esforços para a minha educação e possuem o dom de me confortar com palavras, gestos e presença. Obrigada por serem exatamente como são e se dedicarem tanto a mim. Espero poder sempre retribuir esse amor de forma leve, como nós 3 sabemos fazer.

Agradeço aos amigos e familiares que sempre estiveram comigo durante esse processo, entendendo a minha ausência e me dando suporte para continuar: Sissa, Fernanda, Paty, Matheusinho e Zezé. Em especial à Isabela Petry, minha colega de doutorado, dupla de padel e sempre parceira para um bom papo. Podem ter certeza que vocês tornaram essa experiência mais divertida.

Agradeço ao Laboratório Bem-me-quer, na pessoa da Juliana Scheid que realizou as análises clínicas da amostra e sempre se mostrou disponível e prestativa a ajudar.

Agradeço à toda equipe que compõe o Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel, aos colegas do Laboratório de Neurociências (UCPel) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por subsidiar minha formação como pesquisadora.

Por fim, agradeço à banca examinadora pela disponibilidade em avaliar e contribuir com este trabalho.

RESUMO

Com fortes mudanças biológicas, físicas e sociais, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado o transtorno de humor mais frequente que ocorre durante a gravidez e após o parto. Em relação à saúde mental, a pandemia de COVID-19 exerceu grande influência sobre a população mundial, com estudos que comprovam o aumento da prevalência de ansiedade, estresse e depressão. Dessa forma, a depressão pós-parto (DPP) afetou inúmeras mulheres, pois além de mudanças fisiológicas e comportamentais características desse período, fatores de risco associados como apoio econômico e social insuficientes foram diretamente afetados pela pandemia. A prevenção da Depressão Antenatal (DA) é uma questão global relevante, pois acomete de 6 a 13% das mulheres no período pré e pós-parto e está associada a fatores maternos e resultados desfavoráveis à mulher e ao bebê. Uma molécula que surge com um grande potencial preventivo/terapêutico no combate à depressão é a vitamina D, que age de forma benéfica em vias responsáveis pelo desenvolvimento da depressão. Portanto, o objetivo geral da tese foi avaliar os fatores externos ou biológicos envolvidos na Depressão Perinatal (DP). O artigo 1 compreendeu uma revisão de literatura do tipo sistemática para avaliar o efeito da pandemia de COVID-19 na prevalência/incidências de sintomatologia depressiva pós-parto em relação ao período pré-pandêmico. Foram encontrados 126 artigos, sendo selecionados 30 estudos que estavam de acordo com os critérios de inclusão. Já o artigo 2 trata-se de um estudo do tipo transversal, aninhado a um estudo de coorte, do qual foram selecionadas 180 gestantes com até 24 semanas com objetivo de analisar a concentração de vitamina D. De acordo com o artigo 1, os resultados confirmam a hipótese do estudo de que houve um aumento nos índices de incidência e/ou prevalência de DPP durante a pandemia. Além disso, a maioria dos estudos foi com delineamento transversal, o instrumento de avaliação mais utilizado foi a Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) e a China o local onde mais pesquisas foram realizadas. Quanto ao artigo 2, o estudo demonstrou que 27,8% (50) das gestantes foram diagnosticadas com depressão. Esse resultado mostrou forte associação com baixos níveis de vitamina D (grávidas não deprimidas 21.1 ± 6.1 ng/ml vs gestantes deprimidas 17.7 ± 5.2 ng/ml, $p = 0,001$). Através dos estudos realizados nessa tese, demonstramos que fatores externos como a COVID-19 e fatores biológicos como a redução de níveis de vitamina D estão associados a depressão antenatal, sendo recomendado a supervisão de uma equipe multidisciplinar nas mulheres durante o ciclo gravídico puerperal.

Palavras-chave: Depressão Perinatal; Ciclo Gravídico-Puerperal; Covid-19; Pandemia; Vitamina D; Episódio Depressivo Maior.

ABSTRACT

With strong biological, physical, and social changes, Major Depressive Disorder (MDD) is considered the most frequent mood disorder that occurs during pregnancy and after childbirth. Regarding mental health, the COVID-19 pandemic had a great influence on the world's population, with studies demonstrating an increase in the prevalence of anxiety, stress, and depression. Thus, postpartum depression (PPD) affected countless women, as in addition to physiological and behavioral changes characteristic of this period, associated risk factors such as insufficient economic and social support were directly affected by the pandemic. The prevention of Antenatal Depression (AD) is a relevant global issue, as it affects 6 to 13% of women in the pre-and postpartum period and is associated with maternal factors and unfavorable outcomes for the woman and the baby. A molecule that appears with great preventive/therapeutic potential in the fight against depression is vitamin D, which acts beneficially on the pathways responsible for the development of depression. Therefore, the general objective of the thesis was to evaluate the external or biological factors involved in Perinatal Depression (PD). Article 1 comprised a systematic literature review to assess the effect of the COVID-19 pandemic on the prevalence/incidence of postpartum depressive symptoms in the pre-pandemic period. A total of 126 articles were found, and 30 studies that met the inclusion criteria were selected. Article 2 is a cross-sectional study, nested within a cohort study, from which 180 pregnant women with up to 24 weeks were selected to analyze the concentration of vitamin D. According to article 1, the results confirm the study hypothesis that there was an increase in the incidence and/or prevalence rates of PPD during the pandemic. In addition, most studies had a cross-sectional design, the most used assessment instrument was the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and China was the place where most research was carried out. As for article 2, the study showed that 27.8% (50) of pregnant women were diagnosed with depression. This result showed a strong association with low levels of vitamin D (non-depressed pregnant women 21.1 ± 6.1 ng/ml vs depressed pregnant women 17.7 ± 5.2 ng/ml, $p = 0.001$). Through the studies carried out in this thesis, we demonstrated that external factors such as COVID-19 and biological factors such as the reduction of vitamin D levels are associated with antenatal depression, recommending the supervision of a multidisciplinary team in women during the puerperal pregnancy cycle.

Keywords: Perinatal Depression; Pregnancy-Puerperal Cycle; Covid-19; Pandemic; Vitamin D; Major Depressive Episode.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

PROJETO DE PESQUISA

Figura 1 – Etiologia proposta da DPP.....24

Figura 2 – Mecanismo proposto pelo qual a vitamina D age na DPP.....31

ARTIGO 1

Figure 1 - Flow chart analysis of the articles selected in the PubMed, Web of Science, Scopus, and Scielo databases (January 2024)49

Figure 2 - Instruments to assess depression were used in the papers included in the systematic review. Number (A) and Names (B) of instruments.....53

Figure 3 - Countries where the studies included in the systematic review were conducted.....54

Figure 4 - Percentage of studies that assessed the increase/decrease in the incidence/prevalence of PPD during the COVID-19 pandemic (A). Percentage of studies citing the increase, decrease, or non-modification of PPD incidence/prevalence during the COVID-19 pandemic (B).....55

ARTIGO 2

Figure 1 – Study organization chart.....98

Figure 2 – Depressed pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil, showed a deficiency of vitamin D.....99

LISTA DE TABELAS

PROJETO DE PESQUISA

Tabela 1 - Descritores e combinações de literatura.....	22
--	----

ARTIGO 1

Table 1 – Structured Search strategy carried out in databases. The search followed the structure of each database.....	48
Table 2 – Summary of selected studies on COVID-19 and Postpartum Depression.....	50
Supplementary Table 2. Summary of selected studies on COVID-19 and Postpartum Depression.....	62

ARTIGO 2

Table 1 – Sample characteristics and covariant analysis of pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil.....	95
Table 2 – Serum Vitamin D concentration are associated with Major Depressive Episode (Current) outcome. Multivariate analysis by logistic regression (95% confidence intervals (Cis)) in independent variables that presented $p < 0.20$ using Major Depressive Episode (Current) as the outcome in pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas
ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
ANOVA	Análise de variância
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
Ca 2+	Íons de cálcio neuronais
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CYP27B1	1-alfa-hidroxilase
DA	Depressão antenatal
DAC	Doença arterial coronariana
DCVs	Doenças cardiovasculares
DP	Depressão perinatal
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais
EPDS	Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburg
FSH	Hormônio folículo estimulante
GNRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAS	Hipertensão arterial
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HPCL	High Performance Liquid Chromatography
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IL-6	Interleucina-6
LH	Hormônio luteinizante
MINI	International Neuropsychiatric Interview
Ng/ml	Nanogramas por mililitro
Nmol/l	Nanomol por litro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTH	Paratormônio
RANKL	Fator nuclear ativador do receptor -κB
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SPSS	Statistical Package for the Social Science

TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UCPEL	Universidade Católica de Pelotas
UV	Radiação ultravioleta
VDRs	Vitamina D receptor nuclear
Vitamina D2	Ergocalciferol
Vitamina D3	Colecalciferol
1,25 (OH) 2D	Calcitriol
7-DHC	7-deidrocolesterol
25(OH)D	25-hidroxivitamina D

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	17
 PARTE I – PROJETO DE PESQUISA.....	18
1. IDENTIFICAÇÃO.....	19
1.1 Título.....	19
1.2 Doutoranda.....	19
1.3 Orientador.....	19
1.4 Coorientadora.....	19
1.5 Instituição.....	19
1.6 Curso.....	19
1.7 Linha de pesquisa.....	19
1.8 Data.....	19
2. INTRODUÇÃO.....	20
3. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	21
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
5. METODOLOGIA.....	32
5.1 Delineamento.....	32
5.2 População alvo a amostra.....	32
5.2.1 Critérios de elegibilidade.....	33
5.2.1.1 Critérios de inclusão.....	33
5.2.1.2 Critérios de exclusão.....	33
5.3 Procedimentos e instrumentos.....	33

5.3.1 Variável desfecho.....	34
5.3.2 Variáveis independentes.....	34
5.3.3 Logística e coleta de dados.....	34
5.3.4 Instrumentos para a coleta de dados.....	34
5.3.5 Coleta e análise sanguínea.....	34
5.4 Análise dos dados.....	35
5.4.1 Divulgação dos resultados.....	35
5.5 Aspectos éticos.....	35
5.5.1 Riscos.....	35
5.5.2 Benefícios.....	36
6. CRONOGRAMA.....	36
7. ORÇAMENTO.....	37
8. REFERÊNCIAS.....	37
 PARTE II – ARTIGOS.....	 43
ARTIGO 1.....	44
ARTIGO 2.....	81
 PARTE III - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 100
Considerações finais.....	101
 ANEXOS.....	 103
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	104
Anexo B: Carta de Aprovação no Comitê de Ética.....	106

Anexo C: Instrumentos.....	110
----------------------------	-----

APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado é apresentada como requisito parcial para obtenção do título de doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento (PPGSC) da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), sendo elaborada em conformidade com as normas do PPGSC. O estudo tem como objetivo avaliar a influência de fatores externos e biológicos na depressão perinatal.

Este volume é composto por três partes. A primeira refere-se ao projeto de pesquisa intitulado “A importância da vitamina D na gestação: um olhar sobre a depressão pós-parto”, qualificado em 10 de dezembro de 2020 pela banca avaliadora formada pela Prof^a. Dr^a. Fernanda Nedel e pela Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Bicca Dode. O projeto subdivide-se em: identificação, introdução, objetivos e hipóteses, revisão de literatura, metodologia, cronograma, orçamento e referências.

O projeto qualificado e aprovado pela banca previa um estudo longitudinal com amostragem em múltiplos estágios em 3 momentos: 1^a etapa antes das 24 semanas, 2^a etapa ocorreria 2 meses após a primeira abordagem e a 3^a etapa nos três meses após o parto. Porém, devido a pandemia e o tempo necessário para a realização da pesquisa, houve a necessidade de trocar o método de investigação por um estudo transversal, o que não diminui a qualidade dos resultados obtidos.

A segunda parte deste volume é formada por dois artigos. O primeiro artigo intitula-se “The COVID-19 pandemic and the increase in the prevalence/incidence of postpartum depression index”, que objetivou avaliar o efeito da pandemia de COVID-19 na prevalência e/ou incidência de sintomas depressivos pós-parto. O segundo artigo, intitulado “Deficiency of vitamin D is associated with antenatal depression: A cross-sectional study” buscou analisar a associação entre níveis séricos de vitamina D e depressão pré-natal em gestantes da região urbana de Pelotas, Brasil.

A terceira parte – Considerações finais e conclusão – responde às hipóteses elaboradas de acordo com os resultados alcançados, uma discussão adicional sobre os assuntos abordados e uma síntese do trabalho. Desta forma, busca-se responder os objetivos do estudo na tentativa de um melhor entendimento sobre o tema.

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1. Título: A importância da Vitamina D na gestação: um olhar sobre a depressão pós-parto

1.2. Doutoranda: Helena Garcia dos Santos

1.3. Orientador: Adriano Martimbianco de Assis

1.4. Coorientadora: Aline Longoni dos Santos

1.5. Instituição: Universidade Católica de Pelotas – UCPel

1.6. Curso: Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento – Doutorado

1.7. Linha de Pesquisa: Pesquisa clínica; Saúde materno-infantil

1.8. Data: 10 de dezembro de 2020

2. INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é um transtorno de humor prevalente e estima-se que afeta 20% - 40% das mulheres em todo o mundo após o parto (NIELSEN et al., 2013; O'HARA, 2009). A prevalência de DPP está relacionada a fatores culturais e sociais, e, portanto, varia entre os países, sendo estimado em 100-150 casos por 1000 nascimentos (UPADHYAY et al., 2017). Dados epidemiológicos estimam que cerca de 8,5% no Canadá, 5 a 13,4% na Dinamarca, 13,4 a 36% no Brasil e Chile são afetados pela DPP, no período pós-parto (LANES; KUK; TAMIM, 2011). Nos países asiáticos, a prevalência mais alta de DPP é de 63% no Paquistão e a menor é de 3,5% em Malásia (FIELD, 2010).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-V), a DPP é referida ao diagnóstico de depressão maior com início na gravidez ou dentro de 4 semanas após o parto (APA, 2013). A DPP é identificada por tristeza, distúrbios do sono, perda de apetite, irritabilidade, desinteresse em eventos sociais, má memória, fadiga, sensação de culpa, sentimentos de incapacidade e inadequação para cuidar da criança (BECK, 2008; PINHEIRO et al., 2008).

A DPP pode ter efeitos deletérios sobre a relação mãe-bebê durante o período de 12 meses após o parto e pode afetar o crescimento emocional e cognitivo da criança. Entre os fatores de risco associados a DPP, história de depressão anterior, insuficiente apoio econômico e social, idade materna, estresse psicológico recente, gravidez indesejada ou uma experiência difícil de nascimento pode ser mencionada (BARON et al., 2016; BOTTINO et al., 2012; ELLSWORTH-BOWERS; CORWIN, 2012; RASMUSSEN et al., 2017; VILLEGAS et al., 2011). A etiologia da DPP é obscura; no entanto, há alguma documentação que parece propor uma relevância psiconeuroimune.

Uma molécula que surge com um grande potencial preventivo/terapêutico no combate a DPP é a vitamina D. Em um estudo recente, onde foram avaliados os níveis séricos de vitamina D, foi demonstrando que 85% das gestantes e 80,5% dos recém-nascidos possuíam níveis de vitamina D deficientes/insuficientes (PRADO et al., 2015). A vitamina D é um hormônio esteroide e sua concentração no corpo depende da dieta e da exposição ao sol. A vitamina D pode ser obtida através da dieta com ergocalciferol (D2) a partir de fontes de plantas ou colecalciferol (D3) de origem animal. Com a exceção do óleo de peixe, outros alimentos não são ricos em vitamina D. A síntese de vitamina D na epiderme é uma das maiores fontes de vitamina D que depende da radiação ultravioleta (UV) da luz solar

(NORMAN, 2008). A radiação UV-B atua sobre um metabolito de colesterol (7-deidrocolesterol) na pele, o que leva à geração de colecalfiferol.

A vitamina D age de forma benéfica nas três (3) vias propostas responsáveis pelo desenvolvimento da DPP: 1) reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias via inibição do gene NF- κ B através da ligação da vitamina D com seu receptor nuclear (nVDR); 2) inibindo a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, desta forma diminuindo a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela glândula pituitária anterior tendo como resultado uma menor síntese de cortisol pela glândula adrenal; 3) aumentando o metabolismo do cálcio que irá estimular a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GNRH) pelo hipotálamo, o GNRH estimulará a liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pela glândula pituitária, estes irão agir nas gônadas estimulando a produção de estriol (VIETH et al., 2007; WANG et al., 2005).

Estudos prospectivos sugerem que a deficiência de vitamina D está associada ao surgimento de transtornos neuropsiquiátricos durante a gestação. De acordo com estudos epidemiológicos a população feminina da região sul do Brasil possui baixos níveis de vitamina D circulantes no sangue. O presente projeto visa estudar o metabolismo da vitamina D em gestantes da região de Pelotas, fazendo um acompanhamento das mesmas até três (3) meses do nascimento do bebê e relacionando com o aparecimento de DPP. Desta forma poderemos propor futuras estratégias terapêuticas para contribuir com a saúde mental da mulher durante o período gestacional.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1. Objetivo geral

Verificar por sucessivas aferições os níveis séricos de 25(OH)D em uma coorte de base populacional de mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de hipovitaminose D em mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas.

Hipótese: De acordo com a baixa exposição solar da população do sul do Brasil, esperamos encontrar uma quantidade considerável de mulheres no ciclo gravídico-puerperal com hipovitaminose D.

- Analisar a prevalência de DPP em mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas.

Hipótese: Acreditamos que encontraremos a mesma prevalência de DPP relatada em outras regiões do país.

- Verificar se baixos níveis sanguíneos de 25(OH)D no ciclo-gravídico puerperal estão relacionados com o desenvolvimento da DPP em gestantes da região de Pelotas, RS.

Hipótese: Através deste projeto esperamos encontrar baixos níveis séricos de 25(OH)D nas gestantes que desenvolveram DPP. Desta forma, demonstrando que mulheres que desenvolvem depressão pós-parto necessitam de um acompanhamento sobre a dosagem de vitamina D, assim propondo futuras estratégias terapêuticas para contribuir com a saúde mental da gestante e as condições de saúde no futuro da mulher e da criança.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Estratégias de busca

Para a busca de literatura que contemplasse os objetivos deste projeto foi utilizada principalmente bases de dados como PubMed e SciELO, buscando-se artigos que fossem relevantes sobre o tema, no período de julho de 2019 a outubro de 2020. Não se optou por nenhuma restrição de data, porém apenas artigos em inglês e português foram incluídos. Depois de executada a estratégia de busca, foi realizada uma triagem dos artigos por seus títulos, selecionando aqueles de interesse com a temática deste estudo. Na sequência foi realizada a leitura dos resumos. Caso sua relevância fosse questionável, o artigo era analisado integralmente. E por fim as referências dos artigos selecionados foram revisadas na busca de outros estudos que poderiam ter sido excluídos pela busca inicialmente determinada.

Bases de dados	Termos MeSH e termos de entrada	Artigos encontrados
PubMed	((<i>“Postpartum depression”</i> [MeSH Terms]) OR (<i>“Perinatal depression”</i> [Title/Abstract])) AND (<i>“Vitamin D”</i> [Title/Abstract])	32

SciELO	((<i>"Postpartum depression"</i> [MeSH Terms]) OR (<i>"Perinatal depression"</i> [Title/Abstract])) AND (<i>"Vitamin D"</i> [Title/Abstract])	0
--------	--	---

Tabela 1: Descritores e combinações da revisão de literatura

4.2 Depressão pós-parto

Com fortes mudanças biológicas, físicas e sociais, a depressão é considerada o mais frequente distúrbio de humor que ocorre durante a gravidez e após o parto (WEWERINKE et al., 2006). A prevalência deste transtorno mental durante a gravidez foi de aproximadamente 20% em países em desenvolvimento, enquanto que em países desenvolvidos apresenta-se entre 10 a 15% e, além disso, a DPP atinge de 20 a 40% das mulheres em todo o mundo (KRAUSS et al., 2011).

A depressão durante e após o parto está associada a fatores maternos e resultados fetais desfavoráveis, incluindo baixo peso ao nascer, nascimento prematuro (GROTE et al., 2010), má interação entre mãe-bebê (BECK, 1995) e uma influência negativa sobre o desenvolvimento cognitivo e emocional da criança (BECK, 1998).

As mulheres têm duas vezes mais chances de desenvolver depressão (GUTIÉRREZ-LOBOS et al., 2002), têm sintomas mais graves e apresentam ansiedade co-mórbida quando comparadas aos homens (KORNSTEIN; SLOAN; THASE, 2002; SLOAN; KORNSTEIN, 2003). A incidência de depressão é maior durante os anos reprodutivos, sugerindo que os hormônios sexuais e eventos reprodutivos desempenham algum papel na etiologia da depressão (BRUMMELTE; GALEA, 2010; GUTIÉRREZ-LOBOS et al., 2002; HAMMARSTRÖM et al., 2009; SLOAN; KORNSTEIN, 2003). De fato, hormônios esteroides e peptídicos como cortisol, estrogênio, ocitocina e progesterona, flutuam drasticamente durante estes anos reprodutivos, particularmente durante a gravidez e o pós-parto (BRETT; BAXENDALE, 2001).

A etiologia da DPP é incerta; no entanto, estudos sugerem propor uma relevância psiconeuroimune (ELLSWORTH-BOWERS; CORWIN, 2012) (Figura 1).

Primeiro, a DPP tem sido relacionada à redução da ação de neurotransmissores de monoamina no cérebro, na qual a serotonina tem sido a mais estudada. Estriol e estradiol são

duas formas biológicas de estrogênio que são gerados pela placenta e aumentam durante a gravidez. O estrogênio tem efeito importante no funcionamento das partes do cérebro e é conhecido por estar envolvido no controle de humor. Com o aumento durante a gravidez e súbita queda após o parto, os níveis de estradiol podem contribuir para o desenvolvimento da DPP (HENDRICK; ALTSHULER; SURI, 1998).

Em segundo lugar, a DPP tem sido associada ao impacto de estresse no funcionamento psicológico. Em episódios estressantes, o hipotálamo libera hormônio liberador de corticotrofina (CRH), estimulando as suprarrenais a liberar cortisol (OBRADOVIC et al., 2006). Um distúrbio no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) possivelmente está envolvido na DPP (HENDRICK; ALTSHULER; SURI, 1998).

E por fim, em terceiro lugar, alguns estudos demonstraram uma relação entre citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a DPP (CORWIN et al., 2003; CORWIN; PAJER, 2008). Em condições estressantes, as citocinas pró-inflamatórias são liberadas na corrente sanguínea, que aumentam a liberação de CRH, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol, agindo diretamente no hipotálamo das células hipofisárias (DANTZER et al., 1999; VALLIÈRES; RIVEST, 1999). Essa desregulação do eixo HPA e aumento dos níveis de cortisol estão significativamente associados à DPP (DOWLATI et al., 2010).

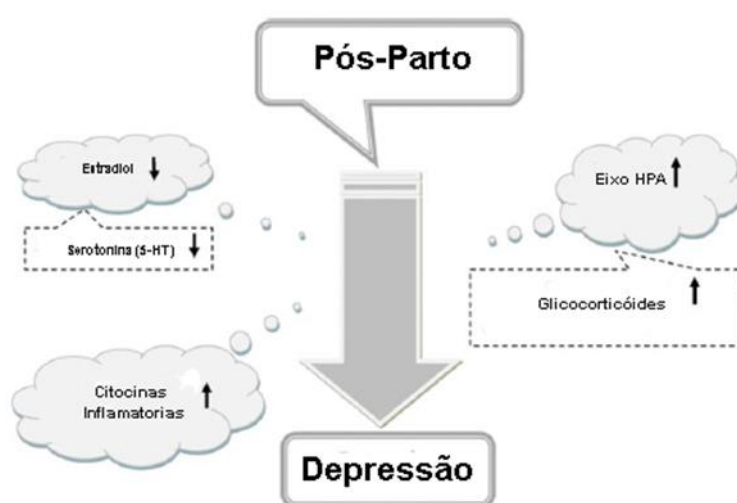


Figura 1. Etiologia proposta da DPP (ELLSWORTH-BOWERS; CORWIN, 2012).

Estudos indicam que o status econômico, a demografia, o apoio social e a história familiar podem contribuir para o desenvolvimento da depressão durante a gravidez e após o parto, no entanto, os marcadores biológicos ainda não são totalmente esclarecidos. Existem receptores de vitamina D em muitas áreas do cérebro, incluindo o córtex cingulado e o hipocampo e estes estão envolvidos na fisiopatologia da depressão (EYLES et al., 2005).

Portanto, analisando a natureza inflamatória da depressão e o forte papel da vitamina D como anti-inflamatório e na imunomodulação, a vitamina D provavelmente possa ser um preditor associado à depressão (ACCORTT et al., 2016).

4.3 Vitamina D

A vitamina D, quarta vitamina a ser descrita na literatura, foi inicialmente caracterizada como um fator capaz de curar o raquitismo, doença definida por desmineralização óssea e deformidades esqueléticas (HOLICK, 1994). Atualmente, a vitamina D é parte de um grupo de moléculas derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC), onde há o metabólito ativo ($1\alpha,25$ -dihidroxitamina D ou calcitriol), seus precursores (colecalfiferol ou vitamina D₃, ergocalciferol ou vitamina D₂ e a 25-hidroxitamina D ou calcidiol), bem como seus produtos de degradação (DE CASTRO, 2011). Em conjunto com suas proteínas carreadoras e receptores, essas moléculas formam um importante eixo metabólico: o sistema endocrinológico da vitamina D (NORMAN, 2008).

De acordo com estudos epidemiológicos, tem-se constatado que uma parcela significativa da população mundial, independente de idade, etnia e localização geográfica, apresenta baixos níveis séricos de vitamina D (PALACIOS; GONZALEZ, 2014). Alguns países chegam a apresentar taxas de deficiência de vitamina D superiores a 50%, como observado no Brasil, Dinamarca e Alemanha.

Pesquisas recentes têm associado níveis séricos inadequados de vitamina D com diversas doenças não relacionadas com o sistema musculoesquelético, tais como câncer (cólon, próstata e mama), doenças autoimunes e inflamatórias (esclerose múltipla, doença de Crohn), doenças cardiovasculares (DCVs), como hipertensão arterial (HAS), doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC) e depressão (HOLICK, 2007).

4.3.1 Produção e metabolismo da vitamina D

A vitamina D, ou também chamada de colecalciferol, é um hormônio esteroide, cuja função principal consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007). A principal fonte de vitamina D é através da exposição à radiação ultravioleta B, a partir da formação endógena nos tecidos cutâneos (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007; LEVENTIS; PATEL, 2008). A radiação UV-B atua sobre um metabólito de colesterol (7-deidrocolesterol) na pele, o que leva à geração de colecalciferol (NORMAN, 2008). Outra fonte alternativa é a dieta com ergocalciferol (D2) a partir de fontes de plantas ou colecalciferol (D3) de origem animal, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala). Com exceção destes, outros alimentos não são ricos em vitamina D (NORMAN, 2008).

Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-desidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D3. Essa molécula termolábil, em um período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da vitamina D3 (colecalciferol). A pré-vitamina D3 também pode sofrer um processo de isomerização originando produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol) e esse mecanismo é importante para evitar a superprodução de vitamina D após períodos de prolongada exposição ao sol (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2007).

A radiação UV-B age no metabólito do colesterol (7-desidroxicolesterol) na pele, o que leva à geração de colecalciferol. Este é metabolizado no fígado em 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) pelas enzimas 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) em néfrons. 1,25 (OH) 2D então se liga à vitamina D receptor nuclear (VDRs) para modificar a transcrição genica em vários tecidos (ZITTERMANN, 2003).

A vitamina D tem como principal função o aumento da absorção intestinal de cálcio, participando da estimulação do transporte ativo desse íon nos enterócitos (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2007; SZODORAY et al., 2008). Atuando também na mobilização do cálcio a partir do osso, na presença do paratormônio (PTH), aumentando a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal. Além disso, a vitamina D pode moderar a função imune e regular a diferenciação celular (DELUCA; CANTORNA, 2001).

De acordo com estudos, a vitamina D desempenha um papel na prevenção de câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas (AFSHARI et al., 2015;

PRZYBELSKI; BINKLEY, 2007; SHARIFI et al., 2014), esclerose múltipla (HEJAZI et al., 2014), sistema nervoso central (HOLICK, 2007), e também atua como antioxidante (HEJAZI et al., 2014). Pesquisas sugerem uma forte associação entre deficiência de vitamina D e sintomas de depressão (BERTONE-JOHNSON, 2009; LANSLOWNE; PROVOST, 1998; PROHAN et al., 2014).

A forma mais adequada para quantificar os níveis de vitamina D é dosar a concentração de 25(OH)D, que representa sua forma circulante em maior quantidade, com meia-vida em torno de duas semanas (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2007). Embora ainda não exista consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D no organismo, especialistas concordam que o nível deva ser mantido em uma faixa que não induza o aumento dos níveis de PTH (BANDEIRA et al., 2006; LEVENTIS; PATEL, 2008).

De acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 2017), os valores ideais da 25(OH)D para a população deverá ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais. Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos); Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes; Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

Vários especialistas concordam que, para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH) D é de 30 ng/mL (75 nmol/L) (DAWSON-HUGHES et al., 2005; HOLICK et al., 2011; NORMAN; BOUILLON, 2010). Dessa maneira, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são

consideradas por muitos como hipovitaminose D (HEANEY, 2013; HEANEY; HOLICK, 2011; HOLICK, 2007; HOLICK et al., 2011; VIETH et al., 2007).

Este posicionamento permite uma maior padronização e divulgação para laboratórios e profissionais dos intervalos de referência de 25(OH)D, porém o ritmo das publicações científicas é bastante dinâmico e, caso surjam novas evidências, as Sociedades se comprometem com as atualizações necessárias.

4.3.2 Funções fisiológicas da vitamina D

Por meio de 3 atividades separadas a vitamina D aumenta as concentrações séricas de cálcio. Primeiro, estudos alegam ser o único hormônio conhecido por induzir as proteínas envolvidas na absorção intestinal ativa de cálcio e estimula a absorção intestinal do fosfato.

Em segundo lugar, as concentrações de cálcio no sangue de uma animal permanecem na faixa normal, mesmo quando este é colocado em uma dieta sem cálcio, o que se deve a existência dos enterócitos. A vitamina D estimula os osteoblastos a produzir o ligante do fator nuclear ativador do receptor κ B (RANKL). O RANKL, por sua vez, estimula a osteoclastogênese e ativa os osteoclastos em repouso para a reabsorção óssea (SUDA et al., 2003). Deste modo, a vitamina D possui um papel importante ao permitir que os indivíduos mobilizem o cálcio dos ossos quando ele está ausente da dieta. É preciso salientar, todavia, que *in vivo* tanto o hormônio da paratireoide quanto a vitamina D são necessários para esse evento de mobilização (GARABEDIAN et al., 1972, 1974).

Terceiro, o túbulo renal distal é responsável pela reabsorção do último 1% da carga filtrada de cálcio, e os hormônios vitamina D e paratireoide interagem para estimular a reabsorção desta quantidade de carga filtrada (YAMAMOTO et al., 1984). Uma única concentração baixa do hormônio vitamina D estimula os enterócitos a absorver cálcio e fosfato. Caso a concentração plasmática de cálcio não responder, as glândulas paratireoides continuam a secretar o hormônio paratireoide, o que aumenta a produção do hormônio vitamina D para mobilizar o cálcio ósseo (DELUCA, 2004).

4.3.3 Deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D durante a gestação é altamente prevalente em todo o mundo. Em uma revisão sistemática de 17 estudos encontrou-se uma prevalência de deficiência de vitamina D (definida como níveis séricos de 25-hidroxivitamina D <25nmol/L) entre mulheres grávidas e que amamentam variando de 4% na Inglaterra a 60% na Índia (PALACIOS; GONZALEZ, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a prevalência de deficiência de vitamina D varia de 9% nas Américas a 79% nos países do Mediterrâneo Oriental (SARAF et al., 2016). Em uma revisão contando com 15 estudos (2649 gestantes) na região do Mediterrâneo encontrou uma prevalência de deficiência de vitamina D variando de 23% a 90% (KARRAS et al., 2016). Resultado também encontrado em outros relatórios onde mostram uma grande prevalência de deficiência de vitamina D entre mulheres grávidas, de 18% na Espanha (RODRIGUEZ et al., 2016) a 94% na Índia (SHARMA et al., 2016).

Em uma revisão sistemática de 48 estudos com amostra de 18.531 participantes conduzido no Irã mostrou que a prevalência de deficiência de vitamina D chegou a 61,09% entre mulheres iranianas e 60,45% em gestantes (TABRIZI et al., 2018). Corroborando, outro estudo com 552 mulheres grávidas na capital do Irã onde mostrou que a prevalência de deficiência de vitamina D em mães e neonatos era de 66,8% e 93,3% respectivamente, havendo uma relação significativa entre a deficiência de vitamina D materna e neonatal (MAGHBOOLI et al., 2007).

Diversos fatores podem interferir na magnitude da deficiência de vitamina D como a cor da pele onde estudos demonstram uma menor prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres grávidas de cor clara em comparação com mulheres com a cor de pele mais escura (KARRAS et al., 2016; NASSAR et al., 2011), assim como na variável raça/etnia onde também pode-se comprovar que indivíduos caucasianos têm uma prevalência mais baixa de deficiência de vitamina D comparado a outras raças. As vestimentas também são fatores importantes, com maior prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres que cobrem mais o corpo (KARRAS et al., 2016), assim como as estações do ano, em que nos meses de inverno há menos exposição à luz solar em comparação com os meses de verão (BREMBECK; WINKVIST; OLAUSSON, 2013; KARLSSON et al., 2015; KARRAS et al., 2016; MOON et al., 2015; NICOLAIDOU et al., 2006; PRATUMVINIT et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2016; SHARMA et al., 2016) e latitudes extremas próximas aos pólos

onde também demonstraram estar relacionadas à deficiência de vitamina D (BREMBECK; WINKVIST; OLAUSSON, 2013; KARLSSON et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2016).

4.3.4 Vitamina D e depressão pós-parto

As teorias psicológicas, biológicas e ambientais da depressão estão avançando, porém, a fisiopatologia subjacente da depressão ainda permanece desconhecida, e é plausível que diversos mecanismos estejam envolvidos (KRISHNAN; NESTLER, 2010). Foi hipotetizado que a vitamina D pode atuar como um hormônio neuroativo (BERRIDGE, 2015, 2017). Estudos sugerem que os receptores de vitamina D estão distribuídos vastamente no cérebro humano (EYLES et al., 2005) e a sua deficiência modifica neurotransmissores que são conhecidos por estarem envolvidos em sintomas depressivos (FERNANDES DE ABREU; EYLES; FÉRON, 2009).

Estudos recentes demonstram que a vitamina D modula os níveis de íons de cálcio neuronais (Ca^{2+}) responsáveis para o início dos sintomas depressivos. No entanto, uma deficiência desta vitamina pode ocasionar o aumento no Ca^{2+} neuronal, aumentando assim a depressão (BERRIDGE, 2017).

Como podemos observar na Figura 2, a vitamina D age de forma benéfica nas três (3) vias propostas responsáveis pelo desenvolvimento da DPP: 1) reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias via inibição do gene NF- κ B através da ligação da vitamina D com seu receptor nuclear (nVDR); 2) inibindo a liberação de CRH pelo hipotálamo, desta forma diminuindo a secreção de ACTH pela glândula pituitária anterior tendo como resultado uma menor síntese de cortisol pela glândula adrenal; 3) aumentando o metabolismo do cálcio que irá estimular a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GNRH) pelo hipotálamo, o GNRH estimulará a liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pela glândula pituitária, estes irão agir nas gônadas estimulando a produção de estriol (VIETH et al., 2007; WANG et al., 2005).

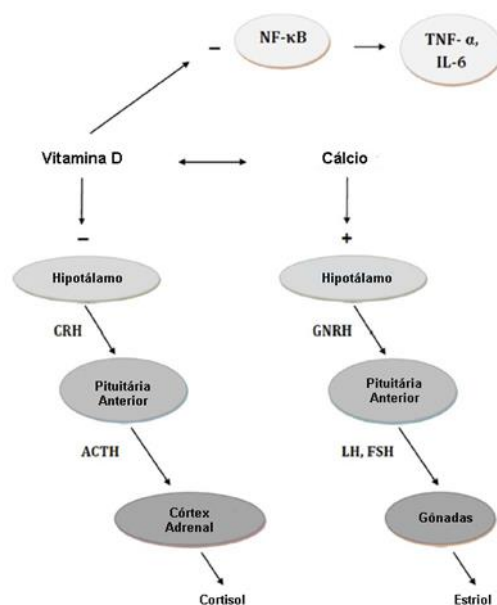


Figura 2. Mecanismo proposto pelo qual a vitamina D age na DPP (VIETH et al., 2007; WANG et al., 2005).

Além do mais, a vitamina D desempenha um papel na neuro-imunomodulação e neuroplasticidade, que são mecanismos observados no efeito do humor (FERNANDES DE ABREU; EYLES; FÉRON, 2009).

Em uma revisão sistemática e meta-análise foi constatado papéis potencialmente significativos da deficiência de vitamina D na depressão na população em geral, indicando que baixos níveis de vitamina D podem ser causadores ou preditivos de depressão durante a gravidez e após o parto (ANGLIN et al., 2013). Em outra recente revisão sistemática que analisou sete estudos medindo os níveis séricos de vitamina D durante a gravidez ou 24 horas após o parto, seis deles apontaram resultados conclusivos de que 25(OH)D inferiores foram relacionados à ocorrência de DPP (AMINI; JAFARIRAD; AMANI, 2019). Esses dados corroboram os achados que sugerem uma relação entre os baixos níveis de 25(OH)D e a DPP.

Em outro estudo (AGHAJAFARI et al., 2018) que analisou a deficiência de vitamina D na depressão pré-natal e no pós-parto os achados foram semelhantes. Concentrações mais baixas de vitamina D no sangue foi associada com o aumento de chances de desenvolver DPP em três dias após o parto (ROBINSON et al., 2014), e níveis mais elevados de vitamina D foi associado à diminuição das chances de DPP três meses após o parto (FU et al., 2015), bem como redução dos sintomas depressivos após o parto (GUR et al., 2014). Dos estudos analisados nesta revisão sistemática, três eram de alta qualidade (FU et al., 2015; GUR et

al., 2014; WILLIAMS et al., 2016), evidenciando a potencial associação entre o status de vitamina D e a DPP.

Essas descobertas são preocupantes, dadas as evidências recentes sugerindo que a deficiência ou insuficiência de 25(OH)D é comum durante a gravidez, principalmente entre grupos de alto risco (DIJKSTRA et al., 2007; LEE et al., 2007). No entanto, poucas pesquisas avaliaram a associação entre baixos níveis de vitamina D e a DPP, não estando claro, desta forma, o papel da vitamina D no desenvolvimento da DPP.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento

Será realizado um estudo longitudinal com amostragem em estágios múltiplos.

5.2 População alvo e amostra

O processo de amostragem foi realizado em múltiplos estágios, tendo setores censitários delimitados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) como unidades amostrais primárias. Foram selecionados, de forma sistemática, alguns domicílios em cada setor censitário amostrado e, nos domicílios sorteados, dos 488 setores censitários da zona urbana, de acordo com a malha do Censo de 2010, 244 setores (50% do total) foram selecionados, sendo todas as gestantes desses setores que estivessem no primeiro e segundo trimestre gestacional foram elegíveis. Cada setor selecionado recebe a visita de um “batedor” para listagem de todos os domicílios com gestantes nos dois primeiros trimestres de gestação. Todas as mulheres, nos dois primeiros trimestres de gestação, encontradas na “bateção” foram convidadas a participar da pesquisa.

O número de mulheres identificadas, nos três trimestres gestacionais (“bateção”) foi de 1064 gestantes, baseado na literatura podemos prever uma taxa de desistência ao longo do estudo de 20%, desta forma obtivemos uma população aproximada de 850 gestantes. Segundo um recente estudo, 30.3% das mulheres grávidas possuem os níveis de vitamina D insuficientes (DÍAZ-LÓPEZ et al., 2020). Levando em conta a população aproximada e os dados da literatura podemos estimar nosso número amostral em 258 gestantes.

Todas as gestantes que apresentaram Risco para Depressão ou Depressão são encaminhadas para intervenção terapêutica breve (TCC - Terapia Cognitivo Comportamental).

5.2.1 Critérios de elegibilidade

5.2.1.1 Critérios de inclusão

- Estar grávida e no máximo na 24ª semana de gestação;
- Possuir entre 15 e 49 anos;
- Residir nos setores censitários pré-estabelecidos na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil;
- Aceitar a aplicação dos instrumentos de classificação econômica, diagnóstico e severidade de sinais e sintomas de depressão maior;
- Aceitar a coleta de material biológico;
- Gestantes do grupo caso - pré-natal deverão ser consideradas deprimidas segundo o módulo A do MINI (International Neuropsychiatric Interview), versão plus (MINI - Plus) apresentar valor de pontuação para Inventário de depressão de Beck (BDI-II) igual ou maior que 15;

Gestantes do grupo controle deverão apresentar valor de pontuação para BDI-II igual ou menor que 9.

5.2.1.2 Critérios de exclusão

- Não ser gestante;
- Estar com mais de 24 semanas de gestação;
- Ter idade fora da faixa entre 15 e 49 anos;
- Não residir nos setores censitários pré-estabelecidos;
- Estar em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico;
- Apresentar risco de suicídio;
- Fazer uso abusivo de alguma substância psicoativa;
- Não aceitar a aplicação dos instrumentos de classificação econômica, diagnóstico e severidade de sinais e sintomas de depressão maior;
- Não aceitar a coleta de material biológico.

5.3 Procedimentos e instrumentos

5.3.1 Variável desfecho

O desfecho é a prevalência de insuficiência de D.

5.3.2 Variáveis independentes

As variáveis a serem relacionadas com a variável desfecho é a depressão pós-parto.

5.3.3 Logística e coleta de dados

A coleta de dados, para avaliação das mães, é prevista em três momentos: o primeiro, chamada 1ª etapa, ou entrada, momento em que a gestante é identificada, antes das 24 semanas gestacionais. O segundo, 2ª etapa ou pós terapia, ocorre 2 meses após a primeira abordagem, de modo que as gestantes com risco para depressão maior e com depressão maior, já tenham concluído o tratamento com psicoterapia, caso necessário. E num terceiro momento, 3 meses após o parto, chamada 3ª etapa ou pós-natal. Ambas as etapas são compostas de aplicação de questionários, utilizando-se métodos e escalas previamente validados. As equipes de coleta de dados e de material biológico são previamente treinadas.

Vale ressaltar que para todas as gestantes identificadas com depressão, ou seja, com os escores do BDI II maiores ou iguais a 20, serão ofertados dois modelos de terapia, de modo randomizado – Terapia Cognitiva-Comportamental (TCC) e TCC em associação com terapia motivacional. A TCC consistirá em 6 sessões semanais, com duração de 50 minutos cada e a TCC em associação com a terapia motivacional consistirá em 8 sessões semanais, também com duração de 50 minutos.

5.3.4 Instrumentos para a coleta de dados

São aplicados os seguintes instrumentos: MINI-Plus, BDI-II e uma adaptação do Critério de Classificação Econômica Brasil do ano de 2015. A MINI-Plus é aplicada para identificação diagnóstica de transtorno depressivo. Concomitantemente, o BDI-II é aplicado para detecção de risco para depressão ou depressão. Pois, o instrumento prevê que serão consideradas gestantes com risco para depressão maior ou depressão maior aquelas gestantes que pontuarem escores igual ou maiores que 15. O Critério de Classificação Econômica Brasil do ano de 2015 é aplicado para determinar a classe social das gestantes participantes, seguindo os procedimentos recomendados pela Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas (ABEP).

5.3.5 Coleta e análise sanguínea

A coleta de material biológico para avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D foi realizada previamente nas três primeiras etapas, no qual este encontra-se armazenado. Brevemente, as amostras de sangue total foram coletadas das mães por punção venosa e armazenadas a -80°C para posterior análise de parâmetros sanguíneos.

A dosagem de 25(OH)D será analisada nos soros coletados das gestantes participantes do projeto, nos tempos já descritos anteriormente, pela técnica de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) de acordo com (HYMØLLER; JENSEN, 2011). Os resultados serão expressos em ng/ml.

5.4 Análise de dados

A análise estatística será realizada no programa SPSS 22.0. A análise de variância será realizada pelo teste ANOVA para comparação entre dois ou mais grupos, com apresentação em média e desvio padrão, levando em consideração nível de significância de $p < 0,05$.

5.4.1 Divulgação dos resultados

A divulgação dos resultados desta pesquisa será feita através dos meios de comunicação da cidade e da própria Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), assim como através da publicação de artigos científicos em revistas indexadas Qualis A da CAPES.

5.5 Aspectos éticos

Este projeto está inserido em um projeto maior de nome “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar”, realizado pela UCPel e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas. (47807915.4.0000.5339).

Os participantes do estudo receberam informações sobre os objetivos e a justificativa do estudo e foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo-lhes assegurado o sigilo das informações obtidas e o uso destas para uso na realização deste estudo, assim como serão informados dos resultados que forem obtidos ao final do trabalho.

5.5.1 Riscos

Esta pesquisa apresenta risco maior que o mínimo. As coletas de sangue periférico foram realizadas com materiais descartáveis e por profissionais treinados visando proteger a integridade das pacientes.

No momento, o Laboratório de neurociências da UCPel possui uma infraestrutura com diversos equipamentos para a extração e armazenamento do material biológico e posterior

análises bioquímicas e genéticas. Para o presente projeto o laboratório conta com os seguintes equipamentos: geladeiras, freezers, ultra freezer -80°C, centrífuga refrigerada, banho com controle de temperatura, termociclador para PCR em tempo Real, espectrofotômetro, centrífugas não refrigeradas, balanças analíticas, banho seco, agitador magnético com aquecimento, vórtex, pHmetro, lavadora de placas, DNA Workstation, computadores de mesa, Milli-Q (Sistema de H₂O), Sistema de Cromatografia líquida (HPLC), Agitador Orbital, Máquina de Gelo, Espectrofotômetro para microvolumes.

5.5.2 Benefícios

O presente projeto visa estudar o metabolismo da vitamina D em gestantes da região de Pelotas, fazendo um acompanhamento das mesmas até o terceiro mês de vida do bebê e relacionando com o aparecimento de DPP (depressão pós-parto). Desta forma, a participante terá avaliações psiquiátricas e de saúde, podendo ter conhecimento sobre os níveis séricos de vitamina D no sangue. Caso for diagnosticada com depressão, a gestante será encaminhada para o tratamento através de terapia com profissional especializado, e se for constatado baixos níveis de vitamina D, será indicada suplementação, contribuindo assim para a sua saúde.

6. CRONOGRAMA

[illegible]

Defesa																X
--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

7. ORÇAMENTO

Materiais e Procedimentos	Quantidade	Preço unitário	Preço Total
Material para coleta e análise do material biológico			
Material consumido (reagentes básicos e material de uso geral).	variável	variável	R\$ 12.000,00
Kits de Dosagem			
ELISA	4	R\$ 2.000,00	R\$ 8.000,00
TOTAL			R\$20.000,00

8. REFERÊNCIAS

ACCORTT, E. E. et al. Lower prenatal vitamin D status and postpartum depressive symptomatology in African American women: Preliminary evidence for moderation by inflammatory cytokines. **Archives of Women's Mental Health**, v. 19, n. 2, p. 373–383, 2016.

AFSHARI, L. et al. The relation between serum Vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: A case–control study. **Advances Biomedical Research**, v. 4, n. 1, p. 213, 2015.

AGHAJAFARI, F. et al. Vitamin D deficiency and antenatal and postpartum depression: A systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 1–15, 2018.

AMINI, S.; JAFARIRAD, S.; AMANI, R. Postpartum depression and vitamin D: A systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 9, p. 1514–1520, 2019.

ANGLIN, R. E. S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 202, n. 2, p. 100–107, 2013.

APA, A. P. A. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5)**. [s.l.: s.n.].

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 9, p. 1137–1142, 2007.

BANDEIRA, F. et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 4, p. 640–646, 2006.

BARON, E. C. et al. Maternal mental health in primary care in five low- and middle-income countries: A situational analysis. **BMC Health Services Research**, v. 16, n. 1, 2016.

BECK, C. T. The effects of postpartum depression on maternal- infant interaction: a meta-analysis. **Nurs Res**, v. 44, n. 5, p. 298–304, 1995.

BECK, C. T. The effects of postpartum depression on child development: A meta-analysis. **Archives of Psychiatric Nursing**, v. 12, n. 1, p. 12–20, 1998.

BECK, C. T. State of the science on postpartum depression: What nurse researchers have contributed - Part 1. **MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing**, v. 33, n. 2, p. 121–126, 2008.

BERRIDGE, M. J. Vitamin D cell signalling in health and disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 460, n. 1, p. 53–71, 2015.

BERRIDGE, M. J. Vitamin D and depression: Cellular and regulatory mechanisms. **Pharmacological Reviews**, v. 69, n. 2, p. 80–92, 2017.

BERTONE-JOHNSON, E. R. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? **Nutrition Reviews**, v. 67, n. 8, p. 481–492, 2009.

BOTTINO, M. N. et al. Reappraising the relationship between maternal age and postpartum depression according to the evolutionary theory: Empirical evidence from a survey in primary health services. **Journal of Affective Disorders**, v. 142, n. 1–3, p. 219–224, 2012.

BREMBECK, P.; WINKVIST, A.; OLAUSSON, H. Determinants of vitamin D status in pregnant fair-skinned women in Sweden. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 5, p. 856–864, 2013.

BRETT, M.; BAXENDALE, S. Motherhood and memory: A review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, n. 4, p. 339–362, 2001.

BRINGHURST, F.; DEMAY, M.; KRONENBERG, H. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11. ed. [s.l: s.n.]. p. 1936.

BRUMMELTE, S.; GALEA, L. A. M. Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 766–776, 2010.

CORWIN, E. J. et al. Interleukin-1 β elevation during the postpartum period. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 25, n. 1, p. 41–47, 2003.

CORWIN, E. J.; PAJER, K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. **Journal of Women's Health**, v. 17, n. 9, p. 1529–1534, 2008.

DANTZER, R. et al. Cytokines and depression: Fortuitous or causative association? **Molecular Psychiatry**, n. April, p. 328–332, 1999.

DAWSON-HUGHES, B. et al. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 7, p. 713–716, 2005.

DE CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011.

DELUCA, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 6 Suppl, p. 1689–1696, 2004.

DELUCA, H. F.; CANTORNA, M. T. Vitamin D: its role and uses in immunology 1. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 14, p. 2579–2585, 2001.

DÍAZ-LÓPEZ, A. et al. Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in pregnant Spanish women. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020.

DIJKSTRA, S. H. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. **Arch. Dis. Child.**, p. 750–753, 2007.

DOWLATI, Y. et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010.

ELLSWORTH-BOWERS, E. R.; CORWIN, E. J. Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression. **Nutrition Research Reviews**, v. 25, n. 1, p. 180–192, 2012.

EYLES, D. W. et al. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 29, n. 1, p. 21–30, 2005.

FERNANDES DE ABREU, D. A.; EYLES, D.; FÉRON, F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. SUPPL. 1, 2009.

FIELD, T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: A review. **Infant Behavior and Development**, v. 33, n. 1, p. 1–6, 2010.

FU, C. W. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels measured 24 hours after delivery and postpartum depression. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 122, n. 12, p. 1688–1694, 2015.

GARABEDIAN, M. et al. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 69, n. 7, p. 1673–1676, 1972.

GARABEDIAN, M. et al. Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in thyroparathyroidectomized rats. **Endocrinology**, v. 94, n. 4, p. 1022–1027, 1974.

GROTE, N. K. et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. 1012–1024, 2010.

GUR, E. B. et al. Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 179, p. 110–116, 2014.

GUTIÉRREZ-LOBOS, K. et al. The influence of age on the female/male ratio of treated incidence rates in depression. **BMC Psychiatry**, v. 8, p. 1–8, 2002.

HAMMARSTRÖM, A. et al. Gender-related explanatory models of depression: A critical evaluation of medical articles. **Public Health**, v. 123, p. 689–693, 2009.

HEANEY, R. P. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? **Calcified Tissue International**, v. 92, n. 2, p. 177–183, 2013.

HEANEY, R. P.; HOLICK, M. F. Why the IOM Recommendations for Vitamin D Are Deficient. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, p. 455–457, 2011.

HEJAZI, E. et al. Comparison of Antioxidant Status and Vitamin D Levels between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Matched Subjects. **Multiple Sclerosis International**, v. 2014, p. 1–5, 2014.

HENDRICK, V.; ALTSHULER, L. L.; SURI, R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. **Psychosomatics**, v. 39, n. 2, p. 93–101, 1998.

HOLICK, M. F. Conferencia del Premio McCollum, 1994: Vitamina D: nuevos horizontes para el siglo XXI. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 60, n. 4, p. 619–630, 1994.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 266281, 2007.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HYMØLLER, L.; JENSEN, S. K. Vitamin D analysis in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) with C30 reversed phase column and UV detection - Easy and acetonitrile-free. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 14, p. 1835–1841, 2011.

KARLSSON, T. et al. Lower vitamin D status in obese compared with normal-weight women despite higher vitamin D intake in early pregnancy. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 5, p. 892–898, 2015.

KARRAS, S. et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: A systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 9, p. 979–986, 2016.

KORNSTEIN, S. G.; SLOAN, D. M. E.; THASE, M. E. Gender-specific differences in depression and treatment response. **Psychopharmacol Bull**, v. 36, n. 4, p. 99–112, 2002.

KRAUSS, P. et al. Depression During Pregnancy: Review of Epidemiological and Clinical Aspects in Developed and Developing Countries. **Psychiatric Disorders - Trends and Developments**, 2011.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. Linking Molecules To Mood. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. November, p. 1305–1320, 2010.

LANES, A.; KUK, J. L.; TAMIM, H. Prevalence and characteristics of Postpartum Depression symptomatology among Canadian women: A cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 11, 2011.

LANSDOWNE, A. T. G.; PROVOST, S. C. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. **Psychopharmacology**, v. 135, n. 4, p. 319–323, 1998.

LEE, J. M. et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. **Clinical Pediatrics**, v. 46, n. 1, p. 42–44, 2007.

LEVENTIS, P.; PATEL, S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 47, n. 11, p. 1617–1621, 2008.

MAGHBOOLI, Z. et al. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 7, p. 1–6, 2007.

MOON, R. J. et al. Tracking of 25-hydroxyVitamin D status during pregnancy: The importance of Vitamin D supplementation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 5, p. 1081–1087, 2015.

NASSAR, N. et al. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 3, p. 208.e1–208.e7, 2011.

NICOLAIDOU, P. et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. **Calcified Tissue International**, v. 78, n. 6, p. 337–342, 2006.

NIELSEN, N. O. et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: A case-control study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–8, 2013.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, 2008.

NORMAN, A. W.; BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Experimental Biology and Medicine**, v. 235, n. 9, p. 1034–1045, 2010.

O'HARA, M. W. Postpartum depression: what we know. **Journal of Clinical Psychology**, v. 65, n. 12, p. 1258–1269, 2009.

OBRADOVIC, D. et al. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 96, n. 2, p. 500–509, 2006.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, n. PART A, p. 138–145, 2014.

PINHEIRO, R. T. et al. Two studies on suicidality in the postpartum. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 118, n. 2, p. 160–163, 2008.

PRADO, M. R. M. C. DO et al. Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 287–294, 2015.

PRATUMVINIT, B. et al. Maternal vitamin d status and its related factors in pregnant women in Bangkok, Thailand. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2015.

PROHAN, M. et al. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. **Redox Report**, v. 19, n. 3, p. 133–139, 2014.

PRZYBELSKI, R. J.; BINKLEY, N. C. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 460, n. 2, p. 202–205, 2007.

RASMUSSEN, M. L. H. et al. Risk, treatment duration, and recurrence risk of postpartum affective disorder in women with no prior psychiatric history: A population-based cohort study. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 9, p. 1–13, 2017.

ROBINSON, M. et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. **Archives of Women's Mental Health**, v. 17, n. 3, p. 213–219, 2014.

RODRIGUEZ, A. et al. Vitamin D Status in Pregnancy and Determinants in a Southern European Cohort Study. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 30, n. 3, p. 217–228, 2016.

SARAF, R. et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. **Maternal and Child Nutrition**, v. 12, n. 4, p. 647–668, 2016.

SHARIFI, N. et al. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. **Endocrine**, v. 47, n. 1, p. 70–80, 2014.

SHARMA, S. et al. Current Scenario of Vitamin D Status During Pregnancy in North Indian Population. **Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 66, n. 2, p. 93–100, 2016.

SLOAN, D. M. E.; KORNSTEIN, S. G. Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 581–594, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. Posicionamento Oficial da Patologia Clínica / Endocrinologia e Metabologia Intervalos de Referência da Vitamina D – 25 (OH) D. v. 25, 2017.

SUDA, T. et al. Vitamin D and bone. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 88, n. 2, p. 259–266, 2003.

SZODORAY, P. et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 68, n. 3, p. 261–269, 2008.

TABRIZI, R. et al. High prevalence of vitamin d deficiency among iranian population: A systematic review and meta-analysis. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 43, n. 2, p. 125–139, 2018.

UPADHYAY, R. P. et al. Postpartum depression in India: A systematic review and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 10, p. 706–717, 2017.

VALLIÈRES, L.; RIVEST, S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. **Endocrinology**, v. 140, n. 9, p. 3890–3903, 1999.

VIETH, R. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 3, p. 649–650, 2007.

VILLEGAS, L. et al. Postpartum Depression Among Rural Women From Developed and Developing Countries: A Systematic Review. **Journal of Rural Health**, v. 27, n. 3, p. 278–288, 2011.

WANG, T. T. et al. Large-scale in Silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. **Molecular Endocrinology**, v. 19, n. 11, p. 2685–2695, 2005.

WEWERINKE, A. et al. Psychiatric disorders in pregnant and puerperal women. **Ned Tijdschr Geneeskde**, v. 150, n. 6, p. 294–298, 2006.

WILLIAMS, J. A. et al. Vitamin D levels and perinatal depressive symptoms in women at risk: A secondary analysis of the mothers, omega-3, and mental health study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2016.

YAMAMOTO, M. et al. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, n. 2, p. 507–513, 1984.

ZITTERMANN, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? **British Journal of Nutrition**, v. 89, n. 5, p. 552–572, 2003.

PARTE II – ARTIGOS

ARTIGO 1

The COVID-19 pandemic and the increase in the prevalence/incidence of postpartum depression index

A pandemia da COVID-19 e o aumento do índice de prevalência/incidência de depressão pós-parto

La pandemia de COVID-19 y el aumento de la tasa de prevalencia/incidencia de la depresión posparto

Helena Garcia dos Santos¹, Aline Longoni¹, Djiovana Zanini¹, Isabela Thurow Lemes¹,
Adriano Martimbianco de Assis¹.

Catholic University of Pelotas (UCPEL), Pelotas, Rio Grande do Sul.

ABSTRACT

Objective: This study evaluated the effect of the COVID-19 pandemic on the prevalence and/or incidence of postpartum depressive symptoms compared to the pre-pandemic period. **Methods:** An integrative review was conducted using four databases (PubMed, Scopus, Scielo, and LILACS), and the articles were organized using EndNote X7 software. Initially, 126 articles were found; after a detailed analysis, 30 studies were included in this review. **Results:** The main findings of this article are the fact that most publications represent studies with a cross-sectional design, using a single measurement scale, where the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) was the most widely used assessment instrument, and China was the country where most research was conducted. Regarding the hypothesis of this study, it is possible to confirm it, since we observed that most studies showed an increase in the incidence and/or prevalence rates of Postpartum Depression (PPD) during the pandemic (87.5% of the studies that cited the change in the incidence and/or prevalence of PPD). **Final considerations:** We observed that most studies showed an increase in the incidence and/or prevalence rates of PPD during the pandemic.

Keywords: Postpartum depression, COVID-19, SARS-CoV-2, Prevalence, Incidence.

RESUMO

Objetivo: O presente estudo avaliou o efeito da pandemia da COVID-19 na prevalência e/ou incidência de sintomas depressivos pós-parto em relação ao período pré-pandêmico. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa utilizando quatro bases de dados (PubMed, Scopus, Scielo and LILACS), os artigos foram organizados através do software EndNote X7. Inicialmente foram encontrados 126 artigos, após uma análise detalhada restaram 30 estudos que foram incluídos para esta revisão. **Resultados:** Os principais achados deste artigo são o fato de que a maioria das publicações representam estudos com delineamento transversal, utilizando uma única escala de mensuração, onde a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) foi o instrumento de avaliação mais utilizado, e a China foi o país onde mais pesquisas foram realizadas. Quanto à hipótese deste estudo, é possível confirmá-la, pois observamos que a maioria dos estudos mostrou aumento nas taxas de incidência e/ou prevalência de Depressão Pós-Parto (DPP) durante a pandemia (87,5% dos estudos que citaram a modificação na incidência e/ou prevalência de DPP). **Considerações finais:** Observamos que a maioria dos estudos mostrou aumento nas taxas de incidência e/ou prevalência de DPP durante a pandemia.

Palavras-chave: Depressão pós-parto, COVID-19, SARS-CoV-2, Prevalência, Incidência.

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio evaluó el efecto de la pandemia de COVID-19 sobre la prevalencia y/o incidencia de síntomas depresivos posparto en relación con el período prepandémico. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora utilizando cuatro bases de datos (PubMed, Scopus, Scielo y LILACS), los artículos se organizaron mediante el software EndNote X7. Inicialmente se encontraron 126 artículos, luego de un análisis detallado quedaron 30 estudios que fueron incluidos para esta revisión. **Resultados:** Los principales hallazgos de este artículo son que la mayoría de las publicaciones representan estudios con un diseño transversal, utilizando una única escala de medición, donde la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) fue el instrumento de evaluación más utilizado y China fue el país. donde se realizó la mayor parte de la investigación. Respecto a la hipótesis de este estudio, es posible confirmarla, ya que observamos que la mayoría de los estudios mostraron un aumento en las tasas de incidencia y/o prevalencia de la Depresión Postparto (DPP)

durante la pandemia (87,5% de los estudios que citaron la cambio en la incidencia y/o prevalencia de PPD). Consideraciones finales: Observamos que la mayoría de los estudios mostraron um aumento en las tasas de incidencia y/o prevalencia de PPD durante la pandemia.

Palabras clave: Depresión posparto, COVID-19, SARS-CoV-2, Prevalencia, Incidencia.

INTRODUCTION

COVID-19 infection is triggered by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is considered highly infectious. The outbreak began in the city of Wuhan, China in 2019 Lanes AK, et al. (2011), and quickly turned into a pandemic in early 2020, forcing affected countries to adopt strict measures such as social distancing and lockdowns to reduce the spread of the virus. In turn, attitudes like these were responsible for increasing the risk of the development of psychological disorders (CHRZAN-DEŹTKOŚ L, et al., 2021).

Regarding mental health, the COVID-19 pandemic has greatly influenced the world population, with studies showing an increase in the prevalence of anxiety, stress, and depression (KONTOANGELOS K, et al., 2020). The groups most affected by the mental and psychological effects of this pandemic are people with pre-existing physical and mental problems, the elderly, victims of violence, people who suffer domestic abuse, people living in poverty, refugees, and hospitalized patients, people with chronic or immunosuppressed diseases, pregnant and postpartum women.

Postpartum depression (PPD) is a serious mental health problem that affects about 20 to 40% of women worldwide after childbirth O'Hara MW (2009), while epidemiological data estimate that 36 % of Brazilian postpartum women are affected, (LANES A, 2011). Motherhood is already a challenging period for women and they need to have a lot of knowledge and skills to undergo physical and psychological changes.

According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), PPD is referred to as the diagnosis of major depression with onset in pregnancy or within 4 weeks after delivery (FIRST M, 2013). PPD is identified by sadness, sleep disturbances, loss of appetite, lack of interest in social events, and feelings of inadequacy when caring for the child. Among the various risk factors associated with PPD, we can mention insufficient

economic and social support Rasmussen MH, et al. (2017), both directly affected by the pandemic. It is important to highlight that one in seven women develop PPD. And women who suffer from “baby blues”, which is this feeling of sadness and crying after giving birth, tend to recover faster than others with PPD, which tends to last longer, delaying the resumption of normal functions.

Recently, studies pointed to an increase in the prevalence of PPD in Chinese women who gave birth during the peak of the COVID-19 pandemic Sun G, et al. (2020), while similar results showed high levels of anxiety and a strong tendency towards mutilation. Elements that may be linked to the fear of virus infection. Similarly, a study exploring breastfeeding practices during the pandemic identified that the lockdown had an impact on maternal experiences, resulting in distress for many women and impacting breastfeeding practices (DIB S, et al., 2020). In this context, we carried out an integrative review to answer the following working hypothesis: i) during the COVID-19 pandemic, there was a higher prevalence and/or incidence of postpartum depressive symptoms than previously reported in the literature.

METHODS

Review question

Did the pandemic promote an increase in the prevalence and/or incidence rates of postpartum depression?

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria for selecting articles were studies investigating the relationship between COVID-19 and postpartum depression.

Exclusion criteria were studies related to diseases other than postpartum depression, studies that did not assess the COVID-19 pandemic period, studies that were not performed with humans, and non-original studies such as an integrative review, pilot studies, studies with confounders, and letters to the editors. Language restriction was applied, excluding studies not written in English, Portuguese, or Spanish. Even after attempting to contact the authors, articles that were not fully available were also excluded.

Search strategy

This study was based on an integrative review of scientific articles published in indexed journals until the date of January 2024. The PubMed, Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) SciELO (Scientific Electronic Library Online), and Scopus databases were searched, according to **Table 1**.

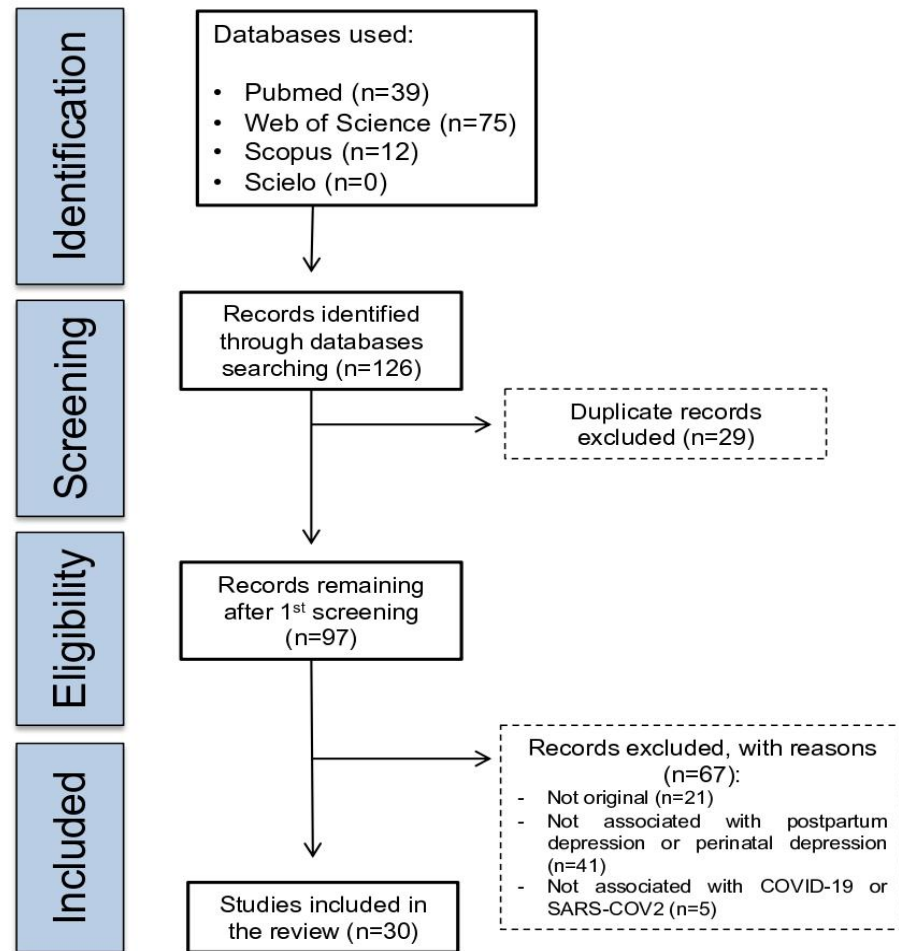
Table 1. Structured search strategy carried out in databases. The search followed the structure of each database.

Databases	MeSH term and entry terms
PubMed	(“Covid-19”)[MeSH Terms] OR (“SARS COV 2”)[MeSH Terms] AND (“Postpartum Depression”)[MeSH Terms] OR (“Perinatal Depression”)[MeSH Terms]
Web of Science	(“Covid-19”) OR (“SARS COV 2”) AND (“Postpartum Depression”) OR (“Perinatal Depression”)
Scielo	(“Covid-19”) OR (“SARS COV 2”) AND (“Postpartum Depression”) OR (“Perinatal Depression”)
Scopus	(“Covid-19”) OR (“SARS COV 2”) AND (“Postpartum Depression”) OR (“Perinatal Depression”)

Source: Santos HG, et al., 2024.

All references were managed in EndNote X7 software (Thomson Reuters, New York, NY, US). Initially, duplicate references were excluded. Titles and abstracts were independently screened based on two reviewers' aforementioned inclusion and exclusion criteria (HGS and AMA). The screened lists were compared, and in case of disagreement, a consensus was reached by discussion. When a consensus was not achieved, a third reviewer decided if the article should be included (AL). After the initial screening of titles and abstracts, full articles were evaluated by the same two reviewers. In addition to an electronic search, the reviewers also performed a hand search in the reference lists of all included studies. Predefined data collection worksheets were used for the data extraction of each selected publication. This integrative review followed the PRISMA statements, with some adjustments (Figure 1) (MOHER D, et al. 2009).

Figure 1. Flow chart analysis of the articles selected in the PubMed, Web of Science, Scopus, and Scielo databases (January 2024).



Source: Santos HG, et al., 2024.

Data extraction

The titles and abstracts of the studies were initially analyzed. For the full evaluation, publications with original results on COVID-19 and PPD in women/pregnant women were selected (Figure 1). A secondary search was also carried out in the bibliographic list of the articles initially evaluated to identify other important references not captured by the initial search.

In addition to extracting data on COVID-19 and PPD, information was collected on methodological aspects, such as location, types of study and pressure assessment instruments, which could influence the results of suspected or diagnosed cases of PPD, such as the design of the present study, outlining a sociodemographic profile of the population assessed and the country where the study was carried out (Supplementary Table 2).

The literature search process, such as extraction and tabulation of selected articles, was carried out independently by two reviewers (HGS and AMA) subsequently subjected to descriptive analysis. Cases of disagreement were handled as described above. Both reviewers also manually searched the reference section of each relevant article and independently assessed and collected all other articles identified as selected.

Statistical analysis

We chose not to meta-analyze data from eligible studies because there is heterogeneity in the postpartum periods analyzed.

RESULTS

The initial search yielded 126 articles; after removing 29 duplicate titles, a total of 97 articles were included for the title and abstract screening. After reading the full text, 67 studies were excluded. Of the 30 articles that satisfied the inclusion criteria (Table 2). Figure 1 displays the PRISMA flowchart for the study selection process (MOHER D, et al., 2009).

Table 2. Summary of the thirty selected studies on COVID-19 and Postpartum Depression.

Author/Year	Main Findings
An R, et al. (2021)	Maternal postpartum depression in China was at a high level during the COVID-19 pandemic. Women aged 25–34, with a history of abortion and high stress levels were at higher risk for postpartum depression.
Bo HX, et al. (2021)	The COVID-19 pandemic was associated with an increased likelihood of mental health problems among pregnant and postnatal women. Over a quarter of the pregnant and postpartum women in China had depression during the COVID-19 pandemic.
Boekhorst MGBM, et al. (2021)	Our findings indicated that the COVID-19 pandemic induces worries in pregnant women in the Netherlands.
Brik M, et al. (2021)	A lockdown scenario during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic increased the symptoms of anxiety and depression among pregnant women, particularly affecting those with less social support.
Ceulemans M, et al.	This multinational study found high levels of depressive symptoms and

(2021)	generalized anxiety among pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 outbreak.
Chrzan-Detkos M, et al. (2021)	The results of this study indicate that the epidemic crisis may be associated with an increased need for additional caution and support of women's mental health in the postpartum period.
Durankuş F and Aksu E (2020)	This study illustrated the effects of the COVID-19 pandemic on the depression and anxiety levels of pregnant women.
Fallon V, et al. (2021)	Prevalence rates of clinically relevant maternal depression and anxiety were extremely high when compared to both self-reported current diagnoses of depression and anxiety, and pre-pandemic prevalence studies.
Gluska H, et al. (2021)	As the use of PPE is crucial in this era of COVID-19 pandemic in order to protect both parturients and caregivers, creative measures should be taken in order to overcome the communication gap it poses.
Guvenc G, et al. (2021)	The COVID-19 pandemic has increased the incidence of depression in women in the postpartum period. It has been found that women's anxiety levels and their fear of COVID-19 infection have an impact on their depression experience.
Hiiragi K, et al. (2021)	There was no apparent increase in maternal psychological stress due to the COVID-19 pandemic in Yokohama, Japan.
Hui PW, et al. (2021)	Pregnant women reported more depressive symptoms in the postpartum period following the alert announcement regarding coronavirus infection in Hong Kong.
Lebel C, et al. (2020)	This study shows concerningly elevated symptoms of anxiety and depression among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic, that may have long-term impacts on their children.
Liang P, et al. (2020)	The findings suggest the need for policies and interventions to not only mitigate the psychological impacts but also target disadvantaged sub-groups of women following childbirth during the COVID-19 pandemic.
Liu CH, et al. (2021)	Perinatal women with pre-existing mental health diagnoses show elevated symptoms during the COVID-19 pandemic. Although causation cannot be inferred, COVID-19- related health worries and grief experiences may increase the likelihood of mental health symptoms among those without pre-existing mental health concerns.

Marino-Narvaez C, et al. (2021)	Giving birth during the COVID-19 pandemic could have an impact on greater dissatisfaction with childbirth, as well as increasing the risk of postpartum depression.
Masters GA, et al. (2021)	The pandemic has increased symptoms of perinatal depression and anxiety and impacted perceived access to care.
McFarland MJ, et al. (2021)	These findings suggest that researchers and practitioners should pay special attention to signs of postpartum depression and women's adaptive coping responses in the early stages of pandemics.
Molgora S and Accordini M (2020)	These findings suggest the need for developing specific interventions targeted at women who cannot benefit from the support of their partners or family.
Myers S and Emmot EH (2021)	While Western childrearing norms focus on intensive parenting, and fathers are key caregivers, our results highlight that it still "takes a village" to raise children in high-income populations and mothers are struggling in its absence.
Obata, Miyagi, Haruyama et al. (2021)	Decreased support due to the COVID-19 pandemic affected the psychological status of pregnant and puerperal women; hence, investing medical resources in their healthcare essential.
Oskovi-Kaplan ZA, et al. (2021)	Evaluation of the factors that affect the psychological status of pregnant and postpartum women will lead the healthcare system to improve the implementations during the COVID-19 pandemic.
Ostacoli L, et al. (2020)	This study reports a high prevalence of postpartum depressive and PTSS in women who gave birth during the Covid-19 pandemic.
Pariente G, et al. (2020)	In conclusion, our study found that post-partum women delivering during the COVID-19 pandemic have lower risk for depression compared to the comparison group of women not delivering during the pandemic.
Peng S, et al. (2021)	Mothers with and without COVID-19 suffered a high incidence of depression, which warrants further mental health investment for pregnant mothers during the COVID-19 pandemic.
Puertas-Gonzalez JA, et al. (2021)	Women who gave birth during the COVID-19 crisis may show greater psychological vulnerability, due to the specific situation experienced during the pandemic.

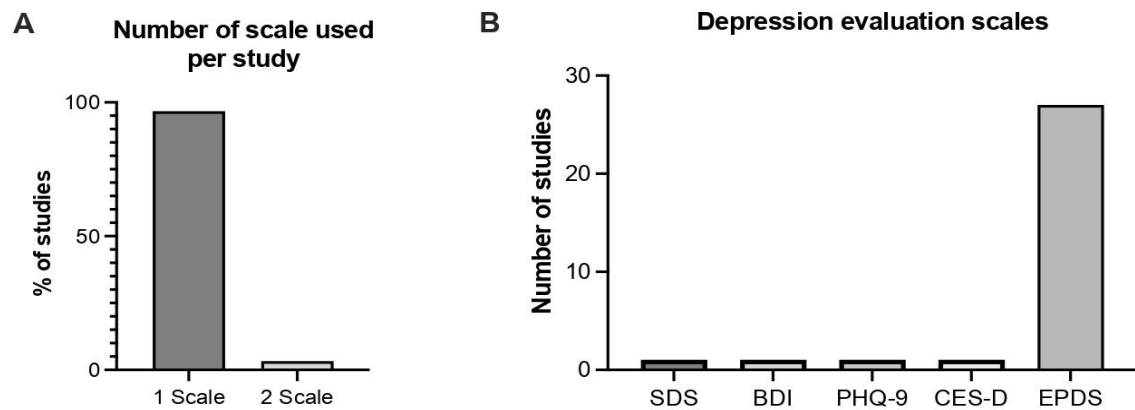
Spinola O, et al. (2020)	Besides situational factors specific to the pandemic, the results show that there are some risk factors tied to the personal history of the mother (e.g., having had a previous abortion).
Suarez-Rico BV, et al. (2021)	The prevalence of depression, anxiety, and perceived stress among postpartum Mexican women during the COVID-19 pandemic lockdown were higher than what has been previously reported in the literature.
Zanardo V, et al. (2020)	Concerns about risk of exposure to COVID-19, combined with quarantine measures adopted during the COVID-19 pandemic, adversely affected the thoughts and emotions of new mothers, worsening depressive symptoms.
Zeng X, et al. (2020)	Increased attention should be paid to women who have infected friends/families/colleagues and those with previous adverse experiences during pregnancy.

Source: Santos HG, et al., 2024.

The main characteristics of the 30 articles that were part of this review revealed that among the different study designs, 21 of them were cross-sectional, representing 70% of the total. While there were 13.3% (4) cohort studies, 13.3% (4) were case-control and only 3.3% (1) were longitudinal multicenter studies (**Figure 2**).

In **Figure 2A**, we investigated the assessment instruments related to depression in the studies included in this review, in all, five different scales were used, with only one study using two instruments for this purpose, the others used only one instrument. We can highlight that 27 of the articles used the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), while the Zung Self-rating Depression Scale (SDS) was used by 1 article, The Beck Depression Inventory (BDI) was used by 1 article, Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 was used by 1 article and Scale The Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) was also used by 1 of the selected articles. In addition to investigating which depression rating scales were used, we found that 96.6% (29) of studies used 1 rating scale, while only 3.3% (1) of the articles used 2 rating scales (**Figure 2B**).

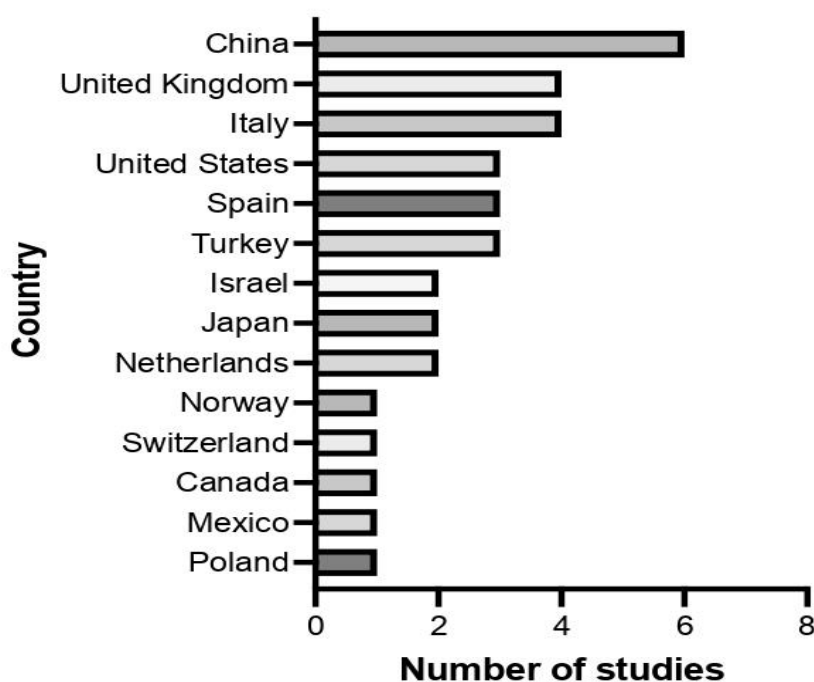
Figure 2. Instruments to assess depression were used in the papers included in the integrative review. Number (A) and Names (B) of instruments.



Source: Santos HG, et al., 2024.

Regarding the countries where the studies were carried out, we observed different locations, and only one study took place in more than one country (Norway, Switzerland, the Netherlands, and the United Kingdom) Ceulemans M, et al. (2021), with the majority being of them carried out in China representing 6 of the studies, followed by the United Kingdom and Italy with 4 published studies each, the United States, Spain, and Turkey with 3 studies respectively, Israel and Japan with 2 studies each, followed by Poland, Canada, Mexico, and the Netherlands with 1 article each country representing the same number of publications (**Figure 3**).

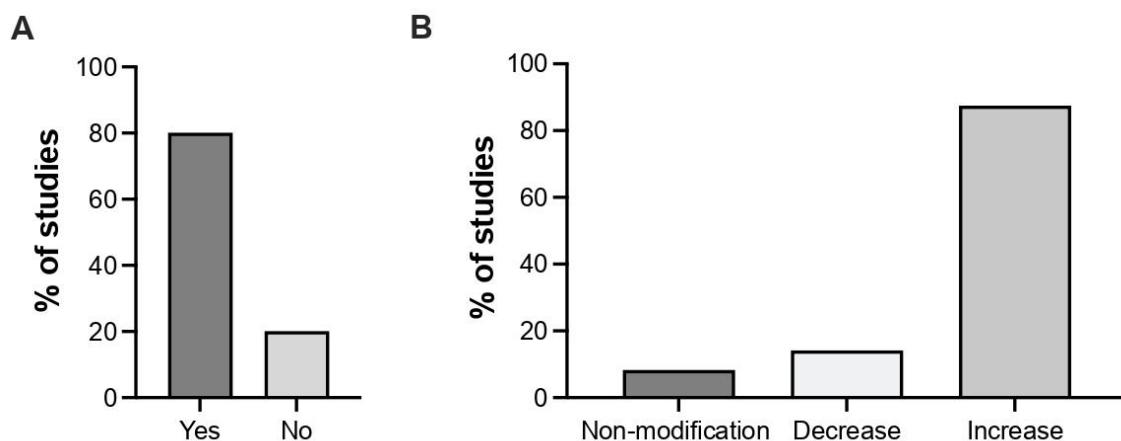
Figure 3. Countries where the studies included in the systematic review were conducted.



Source: Santos HG, et al., 2024.

Regarding the results presented by the articles, a search was carried out to determine which of them answered the research question, which addresses whether the pandemic promoted an increase in the prevalence and/or incidence rates of postpartum depression (Figure 4). Among the studies included (Figure 4A), 20.0% (6) did not mention the aspect of prevalence and/or incidence of postpartum depression, while 80.0% (24) addressed the subject, and among them (Figure 4B), 87.5% (21) of the studies observed an increase in the rates, 4.16% (1) showed a decrease, and 8.33% (2) there was no change in the prevalence and/or incidence of depression post childbirth.

Figure 4. Percentage of studies that assessed the increase/decrease in the incidence/prevalence of PPD during the COVID-19 pandemic (A). Percentage of studies citing the increase, decrease, or non-modification of PPD incidence/prevalence during the COVID-19 pandemic (B).



Source: Santos HG, et al., 2024.

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic, due to its sudden appearance and infectious characteristics, brought negative degrees on the mental health of the population, such as panic disorder, stress, anxiety, and depression. Therefore, it is extremely pertinent to carry out more investigations into the maternal psychological state. Investigating the prevalence of depression symptoms in women in the period after giving birth during the pandemic, reflecting a parameter on the mental and emotional state of these women, thus providing

greater attention and support with appropriate professionals. The main findings of the present study were the fact that most publications represent studies with a cross-sectional design, using a single measurement scale, where the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) was the most used assessment instrument and China the place. In which more research was carried out. Regarding the hypothesis of this study, it is possible to confirm it, as we observed that most studies showed an increase in the incidence rates and/or prevalence of PPD during the pandemic, corroborating studies that demonstrate a prevalence of 27.43%, according to (BO, et al., 2021).

In our work, it can be observed that the majority of studies carried out had a cross-sectional design, which is defined by the epidemiological study in which factors and effects are observed at the same historical moment. It is believed that this research design was chosen because the pandemic began in 2020, therefore studies that take longer to occur, such as follow-up studies (longitudinal/cohort), have not yet been published.

The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) was developed in Great Britain (Scotland) in 1987 (COX JL, et al., 1987). This instrument has been validated and adopted in several countries, Park SH and Kim JI (2022) in which it has a self-evaluative nature, in addition to being considered an instrument that is easy to apply and interpret. Due to these factors, most studies use this instrument for diagnosis. Corroborating the literature, in our study we observed that the most used scale was the EPDS, appearing in 27 of the 30 studies included in this review (Figure 2B). It is noteworthy that the more scales used in a study, the more accurate the diagnosis and results can be, but 29 of the studies in this research used only one scale.

According to this research, it is possible to see that China carried out most of the studies on COVID-19, and given this, we believe that there are two hypotheses. One of them is that the virus was first detected in the Chinese city of Wuhan and, therefore, was the place where research began, and the other hypothesis is that China in 2020 led the production of world science. In addition to these factors, China is a developed country and has great incentives for public policies focused on science and technology. In a study that mapped the scientific production of COVID-19 Zeng X, et al. (2020), mention that 2 of the 3 institutions and/or organizations that financed the most studies on the virus are located in China, firstly HUST - Huazhong University of Science and Technology financing 140 studies on the observed

topic and in third place, Fudan University (Shanghai) financing 61 studies on the new coronavirus.

As the main question of this study, we sought to investigate whether the pandemic promoted an increase in the prevalence and/or incidence rates of postpartum depression. In response, most studies have shown an increase in rates. Corroborating our study, we can mention a survey carried out in Turkey, Durankuş F and Aksu E (2020) where 35.4% of participants obtained scores above 13 on the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), and also another study carried out in the United Kingdom, where according to the authors, 274 women (43%) reported an EPDS score ≥ 13 . Revalidating our findings, a meta-analysis revealed a prevalence of PPD of 34% in women during the pandemic period, significantly higher than in non-pandemic periods. Previously, the worldwide incidence of PPD was 10% by 2017 in developed countries and approximately 26% in developing countries.

We must always take into account the fear of infection of these mothers and infections of their babies and their families, significantly altering the EPDS scores. Because of this great fear of becoming infected, postpartum women requested to be discharged from the hospital as quickly as possible, avoided routine hospital exams during this period, and did not accept home visits during the postpartum period (SUAREZ-RICO BV, et al., 2021). Due to this, the COVID-19 pandemic has had detrimental effects on the mental well-being of these women after childbirth (CEULEMANS M, et al., 2021). The social isolation associated with the pandemic adversely affected the mental health and psychological well-being of these mothers after giving birth, as well as maternity leave and home visits that were suspended and/or moved online.

These fears experienced during this period of the COVID-19 pandemic have had and will have major psychological consequences, increasing the risk of PPD and anxiety. This indicates that the pandemic is indeed a public health problem, which requires a change, that is, health re-education, thus alleviating the fear of these women, thus improving the mental well-being of this vulnerable population. Consequently, the prevalence of PPD is 34% higher than incidents of anxiety. Ceulemans M, et al. (2021) identified that during disasters or events, rates of mental disorders are higher in women in the postpartum period than in the general population. Furthermore, approximately 30% of women with PPD take more than a year to recover from depression. However, COVID-19 does not seem to influence this time, therefore, more studies on this subject are needed.

Due to all these analyses, and with our findings on a serious public health problem, it is recommended that further research on this subject of PPD in isolation be carried out with strong professional support and continued health re-education for possible relief of these fears, thus improving the mental well-being of these women in this vulnerable postpartum period. PPD causes maternal and child consequences, and identifying risk factors can design intervention strategies to prevent impacts on the development of maternal and child well-being. The greatest risks identified include sociodemographic and clinical factors, stress, anxiety, lack of support, and factors related to the pandemic, such as the mothers' professional situation (FALLON V, et al., 2021). Physical and mental conditions, such as physical or mental health problems, are also relevant (GUVENC G, et al., 2020). Limited access to health services during the pandemic contributed to increased psychological stress and anxiety. Women with less parental competence and insecurity are more prone to suffering, which can lead to stress and anxiety, impacting the well-being of babies and mothers (OSTACOLI L, et al., 2020). It is widely recognized that informational, material, emotional, and evaluative support from health professionals and family members promotes women's ability to control depressive symptoms. However, during the pandemic, this support was limited due to restrictions to reduce the risk of COVID-19. The main point of our review is to standardize information using similar screening tools and cutoffs used postpartum. However, our review had some limitations, such as the inclusion only of studies published in English, which may have excluded relevant studies. Furthermore, the studies were selected over a period, which may have resulted in the omission of eligible studies. It is important to highlight that our studies were predominantly cross-sectional, therefore, longitudinal studies are needed to understand the long-term effect of the pandemic on PPD. Therefore, further research into maternal well-being during the pandemic is recommended.

CONCLUSION

From the data obtained through this study, where we demonstrate an increase in the incidence and/or prevalence rates of PPD during the COVID-19 pandemic, it is possible to propose the implementation of programs and public policy strategies that offer social support during the period of pregnancy and postpartum, especially in exceptional circumstances such as the global pandemic situation, as they can cause increased stress and symptoms of depression, resulting in undesirable consequences for both mother and child.

FUNDING

This work was supported by Brazilian agencies and grants: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 429570/2018-0) and INCT — Excitotoxicity, and Neuroprotection (465671/2014-4).

REFERENCES

1. AN R, et al. A survey of postpartum depression and health care needs among Chinese postpartum women during the pandemic of COVID-19. *Arch Psychiatr Nurs*, 2021; 35:2: 172-77.
2. BO HX, et al. Prevalence of Depressive Symptoms Among Pregnant and Postpartum Women in China During the COVID-19 Pandemic. *Psychosom Med*, 2021; 83:4: 345-50.
3. BOEKHORST MGBM, et al. The COVID-19 outbreak increases maternal stress during pregnancy, but not the risk for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*, 2021; 24:6: 1037-43.
4. BRIK M, et al. Psychological impact and social support in pregnant women during lockdown due to SARS-CoV2 pandemic: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021; 100:6: 1026-33.
5. CEULEMANS M, et al. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic- A multinational cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021; 100:7: 1219-29.
6. CHRZAN-DETKOS M, et al. The need for additional mental health support for women in the postpartum period in the times of epidemic crisis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21:1: 114.
7. COX JL, et al. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*, 1987; 150: 782-6.
8. DIB S, et al. Maternal mental health and coping during the COVID-19 lockdown in the UK: Data from the COVID-19 New Mum Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2020; 151:3: 407-14.
9. DURANKUŞ F and AKSU E. Effects of the COVID-19 pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: a preliminary study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020: 1-7.
10. FALLON V, et al. Psychosocial experiences of postnatal women during the COVID-19 pandemic. A UK-wide study of prevalence rates and risk factors for clinically relevant depression and anxiety. *J Psychiatr Res*, 2021; 136: 157-66.
11. FIRST MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility. *J Nerv Ment Dis*, 2013; 201:9: 727-9.

12. GLUSKA H, et al. The use of personal protective equipment as an independent factor for developing depressive and post-traumatic stress symptoms in the postpartum period. *Eur Psychiatry*, 2021; 64:1:e34.
13. GUVENC G, et al. Anxiety, depression, and knowledge level in postpartum women during the COVID-19 pandemic. *Perspect Psychiatr Care*, 2021; 57:3: 1449-58.
14. HIIRAGI K, et al. Psychological stress associated with the COVID-19 pandemic in postpartum women in Yokohama, Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021; 47:6: 2126-30.
15. HUI PW, et al. Effect of COVID-19 on delivery plans and postnatal depression scores of pregnant women. *Hong Kong Med J*, 2021; 27:2: 113-17.
16. KONTOANGELOS K, et al. Mental Health Effects of COVID-19 Pandemia: A Review of Clinical and Psychological Traits. *Psychiatry Investig*, 2020; 17:6: 491-505.
17. LANES AK, et al. Prevalence and characteristics of postpartum depression symptomatology among Canadian women: a cross-sectional study. *Bmc Public Health*, 2011; 11: 302.
18. LEBEL C, et al. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*, 2020; 277: 5-13.
19. LIANG P, et al. Prevalence and factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic among women in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 2020; 20:1: 557.
20. LIU CH, et al. Risk factors for depression, anxiety, and PTSD symptoms in perinatal women during the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry Res*, 2021; 295: 113552.
21. MARINO-NARVAEZ C, et al. Giving birth during the COVID-19 pandemic: The impact on birth satisfaction and postpartum depression. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021; 153:1: 83-88.
22. MASTERS GA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health, access to care, and health disparities in the perinatal period. *J Psychiatr Res*, 2021; 137: 126-30.
23. MCFARLAND MJ, et al. Postpartum Depressive Symptoms during the Beginning of the COVID-19 Pandemic: An Examination of Population Birth Data from Central New Jersey. *Matern Child Health J*, 2021; 25:3: 353-59.
24. MOHER D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009; 6:7: e1000097.
25. MOLGORA S and ACCORDINI M. Motherhood in the Time of Coronavirus: The Impact of the Pandemic Emergency on Expectant and Postpartum Women's Psychological Well-Being. *Front Psychol*, 2020; 11: 567155.
26. MYERS S and EMMOTT EH. Communication Across Maternal Social Networks During England's First National Lockdown and Its Association With Postnatal Depressive Symptoms. *Front Psychol*, 2021; 12: 648002.
27. O'HARA MW. Postpartum depression: what we know. *J Clin Psychol*, 2009; 65:12: 1258-69.

28. OBATA S, et al. Psychological stress among pregnant and puerperal women in Japan during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021; 47:9: 2990-3000.
29. OSKOVI-KAPLAN ZA, et al. The Effect of COVID-19 Pandemic and Social Restrictions on Depression Rates and Maternal Attachment in Immediate Postpartum Women: a Preliminary Study. *Psychiatr Q*, 2021; 92:2: 675-82.
30. OSTACOLI L, et al. Psychosocial factors associated with postpartum psychological distress during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020; 20:1: 703.
31. PARIENTE G, et al. Risk for probable post-partum depression among women during the COVID-19 pandemic. *Arch Womens Ment Health*, 2020; 23:6: 767-73.
32. PARK SH and KIM JI. Predictive validity of the Edinburgh postnatal depression scale and other tools for screening depression in pregnant and postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2022.
33. PENG S, et al. A multi-center survey on the postpartum mental health of mothers and attachment to their neonates during COVID-19 in Hubei Province of China. *Ann Transl Med*, 2021; 9:5: 382.
34. PUERTAS-GONZALEZ JA, et al. Giving birth during a pandemic: From elation to psychopathology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021; 155:3: 466-74.
35. RASMUSSEN MH, et al. Risk, treatment duration, and recurrence risk of postpartum affective disorder in women with no prior psychiatric history: A population-based cohort study. *PLoS Med*, 2017; 14:9: e1002392.
36. SPINOLA O, et al. Effects of COVID-19 Epidemic Lockdown on Postpartum Depressive Symptoms in a Sample of Italian Mothers. *Front Psychiatry*, 2020; 11: 589916.
37. SUAREZ-RICO BV, et al. Prevalence of Depression, Anxiety, and Perceived Stress in Postpartum Mexican Women during the COVID-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18:9.
38. SUN G, et al. Perinatal Depression of Exposed Maternal Women in the COVID-19 Pandemic in Wuhan, China. *Front Psychiatry*, 2020; 11: 551812.
39. ZANARDO V, et al. Psychological impact of COVID-19 quarantine measures in northeastern Italy on mothers in the immediate postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020; 150:2: 184-88.
40. ZENG X, et al. Mental Health Outcomes in Perinatal Women During the Remission Phase of COVID-19 in China. *Front Psychiatry*, 2020; 11: 571876.

Supplementary Table 2. Summary of selected studies on COVID-19 and Postpartum Depression.

Author	Country	Type of research study	Depression Assessment Instruments	Main Results	Conclusions
An, Chen, Wu, et al. (2021)	China	Cross-sectional study	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	With the EPDS cut-off value of 10, the incidence of postpartum depressive symptoms was 56.9%.	Maternal postpartum depression in China was at a high level during the COVID-19 pandemic. Women aged 25–34, with a history of abortion and high stress levels were at higher risk for postpartum depression.
Bo, Yang, Chen et al. (2021)	China	Multicenter, cross-sectional study	Nine-item Patient Health Questionnaire (PHQ)-9	The prevalence of depression in pregnant and postpartum women was 27.43% (95%confidence interval [CI] = 25.01%–29.85%).	The COVID-19 pandemic was associated with an increased likelihood of mental health problems among pregnant and postnatal women. Over a quarter of the pregnant and postpartum women in China had depression during the COVID-19 pandemic.
Boekhors, Muskens, Hulsbosch et al. (2021)	Netherland	Cohort study	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	We found no increase in depressive symptoms during pregnancy nor an increase in incidence of high levels of postpartum depressive symptoms during the pandemic.	Our findings indicated that the COVID-19 pandemic induces worries in pregnant women in the Netherlands.

Brik, Sandonis, Fernandez et al. (2021)	Spain	Cohort study	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Regression analysis showed that mental health disorder, Latin American origin and lack of social support were independent risk factors for anxiety symptoms in the STAI (P = .032, P = .040 and P = .029, respectively).	A lockdown scenario during the first wave of the SARS-CoV 2 pandemic increased the symptoms of anxiety and depression among pregnant women, particularly affecting those with less social support.
Ceulemans et al. (2021)	Ireland, Norway, Switzerland, the Netherlands, and the UK	Cross- sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	The prevalence of major depressive symptoms (EDS $\geq$ 13) was 15% in the pregnancy cohort and 13% in the breastfeeding cohort.	This multinational study found high levels of depressive symptoms and generalized anxiety among pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 outbreak.
Chrzan-Detkos, Walczak-Kozłowski, and Lipowska (2021)	Poland	Cross- sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	A statistically significant difference in the severity of postpartum depression symptoms was observed among women making a self-assessment with EPDS scale at the beginning of the COVID-19 epidemic in Poland (M = 15.71; SD = 6.23), compared to the pre-epidemic neutral period (M = 13.56; SD = 6.46).	The results of this study indicate that the epidemic crisis may be associated with an increased need for additional caution and support of women's mental health in the postpartum period.
Durankuş, Aksu (2020)	Turkey	Cross- sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS); The Beck Depression Inventory (BDI)	Among the respondents, 35.4% (n=492, case group) obtained scores higher than 13 on the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS).	This study illustrated the effects of the COVID-19 pandemic on the depression and anxiety levels of pregnant women.

Fallon, Davies, Silverio et al. (2021)	United Kindom UK	Cross- sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	After accounting for current clinical diagnoses of depression or anxiety, and demographic factors known to influence mental health, only perceived psychological change occurring as a result of the introduction of social distancing measures predicted unique variance in the risk of clinically relevant maternal depression (30%) and anxiety (33%).	Prevalence rates of clinically relevant maternal depression and anxiety were extremely high when compared to both self-reported current diagnoses of depression and anxiety, and pre-pandemic prevalence studies.
Gluska, Mayer, Shiffman et al. (2021)	Israel	Cohort study	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Of 421 parturients, 36 (9%) reported high Impact of PPE. Parturients with high Impact of PPE had significantly higher PPD and PTSS scores) EPDS 8.4 5.8 vs. 5.7 5.3; City BiTS 9.2 10.3 vs. 5.8 7.8, $p < 0.05$ for both).	As the use of PPE is crucial in this era of COVID-19 pandemic in order to protect both parturients and caregivers, creative measures should be taken in order to overcome the communication gap it poses.
Guvenc, Yesilcinar Ozkececi et al. (2021)	Turkey	Cross- sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	The prevalence of depression was 34.0%. The mean anxiety and COVID-19 knowledge scores were 42.69 ± 9.93 and 9.69 ± 1.94 , respectively. There was a statistically significant difference between the anxiety scores and depression status ($p < 0.001$) of women.	The COVID-19 pandemic has increased the incidence of depression in women in the postpartum period. It has been found that women's anxiety levels and their fear of COVID-19 infection have an impact on their depression experience.

Hiiragi, Obata, Misumi et al. (2021)	Japan	Case-control	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Positive screening rates for postpartum depression did not change before and during the pandemic (adjusted odds ratio 1.48, 95% confidence interval 0.885–2.46).	There was no apparent increase in maternal psychological stress due to the COVID-19 pandemic in Yokohama, Japan. Postpartum women responded differently in settings with varied levels of disease severity and social restrictions.
Hui et al. (2021)	China	Cross-sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	A significantly higher proportion of women had EPDS scores of ≥ 10 1 day after delivery in the post-alert group than the pre-alert group (14.4% vs 11.9%; $P < 0.05$).	Pregnant women reported more depressive symptoms in the postpartum period following the alert announcement regarding coronavirus infection in Hong Kong.
Lebel et al. (2020)	Canada	Cross-sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	We found substantially elevated anxiety and depression symptoms compared to similar pre-pandemic pregnancy cohorts, with 37% reporting clinically relevant symptoms of depression and 57% reporting clinically relevant symptoms of anxiety.	This study shows concerning elevated symptoms of anxiety and depression among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic, that may have long-term impacts on their children.
Liang et al. (2020)	China	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal	The prevalence of PPD among women at 6–12 weeks postpartum was 30.0%. A multivariate logistic regression model identified significant factors as:	The findings suggest the need for policies and interventions to not only mitigate the psychological impacts but also target

			Depression Scale (EPDS)	immigrant women, persistent fever, poor social support, concerns about contracting COVID-19 and certain precautionary measures.	disadvantaged sub-groups of women following childbirth during the COVID-19 pandemic.
Liu et al. (2021)	USA	Cross-sectional	The Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D; Radloff, 1977)	Among our respondents, 36.4% reported clinically significant levels of depression, 22.7% for generalized anxiety, and 10.3% for PTSD.	Perinatal women with pre-existing mental health diagnoses show elevated symptoms during the COVID-19 pandemic. Although causation cannot be inferred, COVID-19- related health worries and grief experiences may increase the likelihood of mental health symptoms among those without pre-existing mental health concerns.
Marino-Narvaez et al. (2021)	Spain	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	It was found that women who gave birth during the pandemic suffered higher levels of stress during childbirth ($U = 2652.50$; $P = 0.040$) and gave a worse rating of the quality of care received ($U = 2703.50$; $P = 0.041$). In addition, the percentage of postpartum depression was much higher in women who gave birth during the pandemic ($\chi^2 = 4.31$; $P = 0.038$).	Giving birth during the COVID-19 pandemic could have an impact on greater dissatisfaction with childbirth, as well as increasing the risk of postpartum depression.

Masters et al. (2021)	USA	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Of 163 participants, 80.8% perceived increased symptoms of depression and 88.8% of anxiety due to the pandemic. Positive screens for depression, anxiety, and/or PTSD at time of interview, higher education, and income were associated with increased symptoms of depression and anxiety due to the pandemic.	The pandemic has increased symptoms of perinatal depression and anxiety and impacted perceived access to care. Self-reported increases in depression and anxiety and changes to healthcare access varied by education, race/ethnicity, income, and positive screens.
McFarland et al. (2021)	USA	Case-control	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Women who gave birth in March and not in April reported higher levels of depressive symptoms than those who gave birth prior to the pandemic in our time-matched ($b = 0.09$) and month-matched ($b = 0.09$) samples.	These findings suggest that researchers and practitioners should pay special attention to signs of postpartum depression and women's adaptive coping responses in the early stages of pandemics.
Molgora, Accordini (2020)	Italy	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Findings revealed a higher percentage of women than that reported in the literature scored above the clinical cut-off both during pregnancy and postpartum on a series of measures of psychological well-being, thus demonstrating that this period was perceived as particularly challenging and stressful and had significant impact on the women's wellbeing.	These findings suggest the need for developing specific interventions targeted at women who cannot benefit from the support of their partners or family.

Myers, Emmott (2021)	England	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Levels of depressive symptoms, as assessed via the Edinburgh Postnatal Depression Scale, were high, with 47.5% of the participants meeting a 11 cut-off for PND.	While Western childrearing norms focus on intensive parenting, and fathers are key caregivers, our results highlight that it still “takes a village” to raise children in high-income populations and mothers are struggling in its absence.
Obata, Miyagi, Haruyama et al. (2021)	Japan	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	The prevalence of high EPDS and K6 scores was significantly increased in pregnant women in the high than those in the low epidemic regions (EPDS: adjusted odds ratio [aOR] 1.453, 95% confidence interval [CI] 1.205–1.753; K6: aOR 1.601, 95% CI 1.338–1.918).	Decreased support due to the COVID-19 pandemic affected the psychological status of pregnant and puerperal women; hence, investing medical resources in their healthcare essential.
Oskovi-Kaplan, Buyuk, Ozgu-Erdinc et al. (2021)	Turkey	Cross-sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	The median score obtained from the EPDS was 7 (7) and 33 (14.7%) of the women were determined to have a risk for postpartum depression.	Evaluation of the factors that affect the psychological status of pregnant and postpartum women will lead the healthcare system to improve the implementations during the COVID-19 pandemic.
Ostacoli, Cosma, Bevilacqua	Italy	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale	The prevalence of depressive symptoms was 44.2% (EPDS cut-off score ≥ 11) and	This study reports a high prevalence of postpartum depressive and PTSS

a et al. (2020)			(EPDS)	the PTSS rate was 42.9% (IES-R cut-off score ≥ 24).	in women who gave birth during the Covid-19 pandemic.
Pariente et al. (2020)	Israel	Cohort study	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Women delivering during the COVID-19 pandemic had lower risk of having a high (> 10) or very high (≥ 13) EPDS score as compared with women delivering before the COVID-19 pandemic (16.7% vs 31.3%, $p = 0.002$, and 6.8% vs 15.2%, $p=0.014$, for EPDS ≥ 10 and EPDS ≥ 13 , respectively).	In conclusion, our study found that post-partum women delivering during the COVID-19 pandemic have lower risk for depression compared to the comparison group of women not delivering during the pandemic.
Peng, Zhang, Liu et al. (2021)	China	A multi-center longitudinal research study	Zung Self-rating Depression Scale (SDS)	The incidence of postpartum anxiety in the confirmed, suspected and control groups was 4.3%, 6.7% and 12.1%, respectively; and the incidence of postpartum depression was 39.1%, 33.3% and 30.3%, respectively. No significant difference was found with regards to maternal postpartum anxiety and depression among the three groups.	Mothers with and without COVID-19 suffered a high incidence of depression, which warrants further mental health investment for pregnant mothers during the COVID-19 pandemic.
Puertas-Gonzalez, Marino-Narvaez, Romero-Gonzalez	Spain	Case-control	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	Women who gave birth during the pandemic had higher scores on somatization, obsessions and compulsions, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, and psychoticism. In addition,	Postpartum is a complicated period in a woman's life. Many psychological adaptations take place and women may be subject to psychological alterations during this period. In addition, women who gave birth during the COVID-19

et al. (2021)				perceived stress was the common predictor of an increase in these symptoms.	crisis may show greater psychological vulnerability, due to the specific situation experienced during the pandemic. The COVID-19 pandemic may have played a role in the increase in psychopathological symptoms after childbirth.
Spinola et al. [53]	Italy	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	The prevalence of postpartum depression symptomatology among mothers was 44%, as measured through the EPDS (cut-off >12).	Besides situational factors specific to the pandemic, the results show that there are some risk factors tied to the personal history of the mother (e.g., having had a previous abortion). These data should inform and enlighten future protocols of intervention.
Suarez-Rico, Estrada-Gutierrez, Sanchez-Martinez et al. (2021)	Mexico	Cross-sectional	Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)	The mean standard deviation (SD) of the maternal age was 29.9 6.3 years; the EPDS score: 11 6, T-STAI score: 41.7 12.3, and PSS-10 score: 17.1 7. The prevalence (95% CI) of the postpartum depression symptoms was 39.2% (34–45%), trait anxiety symptoms were found among 46.1% (32–43%) of the participants, and moderate and high perceived stress were in 58% (52–64) and 10.9% (7.8–15) of the participants, respectively.	The prevalences of depression, anxiety, and perceived stress among postpartum Mexican women during the COVID-19 pandemic lockdown were higher than what has been previously reported in the literature.

Zanardo, Manghina, Giliberti et al. (2020)	Italy	Case-control	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	The COVID-19 study group (n=91) had significantly higher mean EPDS scores compared with the control group (n=101) (8.5 ± 4.6 vs 6.34 ± 4.1; $P < 0.001$). Furthermore, 26% of women in the COVID-19 group had a global EPDS score above 12.	Concerns about risk of exposure to COVID-19, combined with quarantine measures adopted during the COVID-19 pandemic, adversely affected the thoughts and emotions of new mothers, worsening depressive symptoms.
Zeng, Li, Sun et al. (2020)	China	Cross-sectional	Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)	A total of 625 perinatal women completed the study; of them, 195 women (31.2%, 95%CI=27.56%–34.84%) reported anxiety, 120 (19.2%, 95%CI=16.10%–22.30%) reported depression, and 87 (13.9%, 95%CI=11.20%–16.64%) experienced symptoms of insomnia.	Increased attention should be paid to women who have infected friends/families/colleagues and those with previous adverse experiences during pregnancy. Coping strategies that relieve psychological stress during the COVID-19 outbreak should be provided to prevent adverse outcomes for women and their infants.

ARTIGO 2

Deficiency of vitamin D is associated with antenatal depression: A cross-sectional study

Helena Garcia dos Santos ¹, Aline Longoni ¹, Jéssica Puchalski Trettim ¹, Isabela Thurow Lemes ¹, Júlia de Castro Menchaca ¹, Cainá Correa do Amaral ¹, Mariana Bonati de Matos ¹, Luciana de Avila Quevedo ¹, Fernanda Nedel ², Gabriele Ghisleni ¹, Diogo Onofre Souza ^{3,4}, Ricardo Tavares Pinheiro¹, Adriano Martimbianco de Assis ¹

¹ Graduate Program in Health and Behavior, Center of Health Science, Universidade Católica de Pelotas - UCPel, Pelotas, RS 96015-560, Brazil.

² Department of Morphology, Universidade Federal de Pelotas – UFPEL, Pelotas, RS 96010-900, Brazil.

³ Graduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil.

⁴ Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil.

Corresponding author:

Prof. Adriano Martimbianco de Assis, PhD
Clinical Neuroscience Lab
Postgraduate Program in Health and Behavior
Catholic University of Pelotas - UCPEL
373 St Gonçalves Chaves - 96015-560, Pelotas-RS
Tel.: +5553.21288031/+5551.999740313
Email: adriano.assis@ucpel.edu.br

Abstract

Objective: Approximately 6 to 13% of women suffer from antenatal depression (AD) around the world. AD can lead to several health problems for mother-baby. Vitamin D is a molecule that appears to have great preventive/therapeutic potential against neuropsychiatric disorders. The present study aimed to analyze the association between deficiency of vitamin D and AD in pregnant women in a city in the south of Brazil (Pelotas, RS). We hypothesize that pregnant women with a positive AD diagnosis have deficient levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). **Methods:** This cross-sectional study was conducted in a cohort study (CEP/UCPEL 47807915.4.0000.5339). From this cohort, 180 pregnant women at up to 24 weeks gestation were selected (130 non-depressed and 50 depressed), and the diagnosis of depression was made using the MINI-Plus. Blood was collected and stored for the later analysis of vitamin D (25(OH)D) by chemiluminescence method. The SPSS program was used for data analysis, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** In our study, we showed a significant association between Major Depressive Episode current in the antenatal period and vitamin D deficiency (OR: 0.9; CI 95%: 0.9;1.0, $p = 0.003$). **Conclusion:** Our results demonstrate that vitamin D deficiency may be involved in major depressive disorder in the antenatal period, in this way it advised a follow-up of vitamin D levels in the pregnancy-puerperal cycle to minimize mental health problems in women and prevent developmental deficits in children.

Keywords: Antenatal Depression; Pregnant Women; Vitamin D; Major Depressive Episode; 25-hydroxyvitamin D.

Introduction

With the strong biological, physical, and social changes it causes, major depressive disorder (MDD) is considered the most frequent mood disorder that occurs during pregnancy and after childbirth.^{1,2} In Brazil, the prevalence of antenatal depression (AD) varies according to the location where the study was carried out. In a study developed in the city of Pelotas that used the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) as an instrument, it was found that 21.1% of women had a depressive disorder during pregnancy.³ Another study executed in two capitals of Brazil, Recife, and Campinas, used the same instrument (EPDS) and found an AD prevalence of 24.3%.⁴ Depression during and after childbirth is associated with maternal factors and unfavorable foetal outcomes, including low birth weight, premature birth,⁵ poor mother-infant interactions,⁶ and has a negative influence on the cognitive and emotional development of children.⁷

The psychological, biological, and environmental theories of MDD are advancing; however, the underlying pathophysiology of AD remains unknown, and it is plausible that several mechanisms are involved.⁸ Recent studies have proposed different study targets related to AD pathophysiology, such as the monoamine hypothesis, dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, genetic and environmental factors, increased inflammatory cytokine secretion (immunological factors), elevated levels of corticotrophin-releasing factor (CRF), and abnormalities of second messenger systems.⁹⁻

13

Vitamin D is a molecule that appears to have great preventive/therapeutic potential in combating MDD. In a recent study in which serum vitamin D was evaluated, 85% of pregnant women and 80.5% of newborns were shown to have deficient/insufficient levels of vitamin D.¹⁴ Vitamin D is a steroid hormone, and its concentration in the body depends on diet and sun exposure. Vitamin D can be obtained through the diet as ergocalciferol (D2) from plant sources or cholecalciferol (D3) from animal sources. Except for fish oil, other foods are not rich in vitamin D. Synthesis in the epidermis is one of the major sources of vitamin D that depends on ultraviolet (UV) radiation from sunlight.¹⁵ Vitamin D intake and status are low in many countries due to seasonal variations in UVB exposure.¹⁶

The serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration is the classical marker of vitamin D status. Holick,¹⁷ in your literature review proposed that adults with (25(OH)D)

concentrations below 20 ng/mL are considered with vitamin D deficiency, while adults with (25(OH)D) concentrations between 20 and 30 ng/mL indicate an insufficiency of vitamin D. In our study we will follow the vitamin D deficiency/insufficiency criteria proposed by Holick.¹⁷ A systematic review and meta-analysis found potentially significant roles of vitamin D deficiency in depression in the general population, indicating that low concentrations of vitamin D may be causative or predictive of depression during pregnancy and after childbirth.¹⁸

The present study aimed to analyze the association between the serum concentration of 25(OH)D and AD in pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil. In our work, we hypothesized that deficiency of vitamin D during the gestational period results in a reduction of VDR activation in all cells, particularly brain cells, which induces less production of neurotransmitters and favors the major depression episode.

Methods and Materials

Design

This cross-sectional study was conducted in a cohort study in a city in southern Brazil. The project to which this study is linked was approved by the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas under protocol number 47807915.4.0000.5339, process number 1.729.653. The central project (cohort study) began in 2016 and was carried out in multiple stages, with census tracts restricted by the Brazilian Institute of Statistics (IBGE) as initial sampling units. Census tracts are territorial units relatively homogeneous in terms of population characteristics, economic status, living conditions and number of inhabitants. First, the 488 census tracts of the urban area of Pelotas, a city in southern Brazil, were listed, according to the 2010 Census (IBGE 2010) for random sampling selection of 244 tracts (50.0% of the total of the urban area). Subsequently, each of the tracts drawn received a visit from the capture team, and all pregnant women were identified. Those who were up to 24 weeks pregnant were invited to participate in the study. All pregnant women signed an informed consent form agreeing to participate in the research. For more details on sample capturing, the publications of Pinheiro et al.,^{19,20} can be referenced.

First, the pregnant women were paired by maternal variables during pregnancy from the central project: maternal age in years, education level (completed years of

study), gestational weeks, and socioeconomic level according to the classification of the Brazilian Association of Research Companies (ABEP) (Figure 1). Second, we assessed the presence or absence of depression in paired pregnant women (N=180). Third, we separate the women in two groups: non-depressed (N=130) and depressed (N=50). Lastly, we evaluated the vitamin D status (serum of 25(OH)D levels) in all pregnant women. All pregnant women identified with a current major depressive episode were referred to a treatment using a brief cognitive-behavioral psychotherapy model offered by the university.²⁰

Instruments

MDD was evaluated with the “A” module of the Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini Plus 5.0.0 Brazilian Version). The economic assessment of participants was performed through the ABEP classification, with levels being categorized as follows: A+B (high levels), C (average levels), and D+E (low levels) (www.abep.org).²⁰

Maternal variables, including age, ethnic group (white or other), vitamin since becoming pregnant (yes/no), gestational age in weeks, were collected via a structured general questionnaire.

The assessment of the nutritional status of pregnant women was carried out according to Atalah et al.,²¹ which takes into account the gestational age and the pregnant woman's current Body Mass Index (BMI), showing, based on this information, the ideal weight gain for the period. The classification is given through the curve, BMI X gestational age, which allows the classification of nutritional status into low weight, normal weight, overweight, and obesity. For our study, the continuous BMI score was used.²² The body mass index (BMI) was evaluated by weight/height^2 (kg/m^2), with weight measured with an anthropometric scale and height measured with a stadiometer.

Blood sample collection and processing

Blood samples were obtained from all pregnant women (n=180) by venipuncture (10 mL). The serum blood sample was immediately centrifuged at $3000 \times g$ for 10 min, and the supernatant was transferred to tubes and stored at -80°C for further analysis of vitamin D (25(OH)D) at the Laboratory of Clinical Analysis. Participants

were asked to fast 8-10 hours before blood collection, and 20 mL of peripheral venous blood was collected from each participant.²³

Measurement of serum 25(OH)D by chemiluminescence

Serum 25(OH)D concentrations (ng/mL) were measured using the microparticle chemiluminescence method according to the manufacturer's instructions using Atellica® IM (Siemens, Erlangen, BV, Germany). Atellica® IM is an accurate and precise assay with a functional sensitivity of ≤ 3.0 ng/mL and inter-assay imprecision of $\leq 20\%$.²⁴ Since 2018, it has received certification for the total 25-hydroxyvitamin D assays from the Vitamin D Standardization Certification Program by the Center for Disease Control and Prevention (CDC).²⁵ Serum 25(OH)D concentrations were classified with cut-off values into sufficient (>30 ng/mL), insufficient (20–30 ng/mL), and deficient (<20 ng/mL).¹⁷

Statistical analyses

Data on independent variables were collected through questionnaires later coded and double-entered in EpiData 3.1 to check for inconsistencies. To describe the characteristics of the sample, simple and relative frequencies are used for the categorical variables and means and standard deviations are used to describe the outcomes. Covariant analysis was performed using Student's t-test and analysis of variance (ANOVA), with variables $p < 0.20$ in the crude analysis included in the multivariate analysis by logistic regression (backward method), presented as OR (Odds Ratio) and 95% confidence intervals (CIs). Associations with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Table 1 presents the sample characteristics and the covariant analysis results. Of the 180 pregnant women analyzed, the average vitamin D level was 20.1 ± 6.1 ng/mL. Regarding the characteristics of the sample by univariate analysis, most pregnant women were between 24 and 29 years old ($n=77$, 42.8%), more than half ($n=110$, 61.1%) were overweight or obese, the vast majority had white ethnicity ($n=114$, 73.5%), of the total sample (71.1%) were in the second trimester, and belonged to economic class C ($n=119$, 67.2%). Regarding the current major depressive episode, 50 (27.8%) participants were diagnosed with depression. Concerning the use

of vitamins since becoming pregnant, only 53 (29.4%) women reported taking vitamins. Additionally, in Table 1, the covariant analysis (ANOVA) showed a statistical difference between serum vitamin D concentration, ethnic group and psychological/psychiatric treatment with Major Depressive Episode current ($p < 0.05$). The other variables, including age, nutritional status, economic class, gestational trimester, and use of vitamins since becoming pregnant, were not different in relation to the outcome ($p > 0.05$).

Table 2 shows the analysis, adjusted by linear regression, of the variables that presented a $p < 0.20$ in the covariant analysis: serum vitamin D concentration, ethnic group and psychological/psychiatric treatment. Of these, only serum vitamin D is associated with the Major Depressive Episode current (OR: 0.9; CI 95%: 0.9;1.0, $p = 0.003$).

In Figure 2A, it was found that depressed pregnant women had significantly lower serum vitamin D levels compared to non-depressed pregnant women. The non-depressed group had an average of 21.1 ± 6.1 ng/mL serum vitamin D, whereas the depressed group had an average of 17.7 ± 5.2 ng/mL serum vitamin D. This difference was statistically significant ($p = 0.001$). In Figure 2B, the non-depressed and depressed pregnant women were categorized according to the cut-off values of serum 25(OH)D proposed by Holick¹⁷. Although no statistical difference was found in this comparison, it was observed that the majority of depressed pregnant women (N=34, 68%) had 25(OH)D levels lower than 20 ng/mL. Conversely, the majority of non-depressed pregnant women (N=72, 55.4%) had serum 25(OH)D levels ranging from 20 to 30 ng/mL.

In our study, the sample of pregnant women was between a gestational week interval of 5 to 24 weeks. Supplementary Table 1 contains the vitamin D concentration per gestational week of the pregnant women included in the study. Statistical analysis demonstrated no difference in vitamin D concentration between gestational weeks.

Discussion

Pregnancy is a life event accompanied by numerous psychological and physiological changes that increase vulnerability to the onset or recurrence of mental disorders, with antenatal depression being one of the most prevalent psychiatric

disorders that has adverse impacts on the health of both the mother and baby.²⁶ Vitamin D deficiency is one of the most prevalent micronutrient deficiencies in pregnant women. In our cross-sectional study, we confirmed the working hypothesis, since pregnant women with antenatal depression had a deficiency of vitamin D. In addition, we observed that increasing age of pregnant women was significantly related to higher vitamin D. Together, our results have clinical importance, since vitamin D is associated with numerous important physiological functions, especially during the pregnancy-puerperal cycle, and its deficiency is directly associated with neuropsychiatric disorders such as antenatal depression.

High rates of insufficient/deficient serum vitamin D have been reported in several countries around the world. Some studies report that 88% of the population has serum vitamin D less than 30 ng/mL, 37% have vitamin D less than 20 ng/mL, and up to 7% have vitamin D under 10 ng/mL.^{27,28} Various societies in several countries determine different cut-offs to the definition of deficient, insufficient, and sufficient vitamin D. In our work we consider deficient, insufficient, and sufficient serum vitamin D levels, respectively: below 20 ng/mL as deficient; between 20 to 30 ng/mL as insufficient; and above 30 to 50 ng/mL as sufficient for health benefits.^{29,30} Our study demonstrated that depressed pregnant women have lower vitamin D levels compared to non-depressed pregnant women (Non-Depressed, 21.1 ± 6.1 ng/mL vs Depressed, 17.7 ± 5.2 ng/mL, Figure 2). When we represent the results of vitamin D levels according to the 25(OH)D cutoff values proposed by Holick,¹⁷ (Figure 2B) we can observe that the majority of depressed pregnant women have 25(OH)D levels below 20 ng/mL (Depressed, 15.49 ± 2.99 ng/mL: 68%), which represents deficient levels of this vitamin. However, we can see that most non-depressed pregnant women have 25(OH)D levels between 20 and 30 ng/mL (23.63 ± 2.66 ng/mL: 55,4%), representing insufficient levels of vitamin D. Our data demonstrate that in addition to an association between antenatal depression and decreased levels of vitamin D, most depressed pregnant women have deficient levels of vitamin D. We believe that these results are linked, in part, to the fact that Pelotas, RS, is located in the extremely southern region of Brazil and therefore has a more rigorous and long-lasting winter; thus, the population of this region has less exposure to the sun.

Studies indicate that pregnant women are more likely to have low concentrations of vitamin D when compared to nonpregnant women,³¹ and the

25(OH)D can vary between trimesters, with lower levels in the first and third trimesters than in the second trimester.³² Physiological vitamin D metabolism during pregnancy differs from that of a non-pregnant woman.³³ Heaney et al.,³⁴ showed the conversion of vitamin D to 25(OH)D unchanged during pregnancy, therefore, the conversion of 25(OH)D to 1,25(OH)₂D is significantly altered in this period. This change that occurs in the metabolism of vitamin D (conversion of 25(OH)D to 1,25(OH)₂D) is unique and is not seen at any other stage of life. Hollis et al.,³⁵ in their work, demonstrated that at 12 weeks of gestation, the serum concentration of 1,25(OH)₂D is increased more than twice compared to a non-pregnant woman and this increase continues in the following gestational weeks. In Supplementary Table 1 we compare 25(OH)D concentrations by gestational week of all women included in the study. We can observe that despite there being fluctuations in vitamin D concentrations throughout the gestational weeks, there was no significant difference.

A recent study that examined the association between vitamin D and perinatal depression in Chinese pregnant and lactating women suggested a significant association between vitamin D status and PPD; however, the association between vitamin D status and AD was not significant.³⁶ In another study, the researchers found a potential role of vitamin D deficiency in depression in the general population, indicating that low vitamin D may be causative or predictive of depression during pregnancy and after childbirth.¹⁸ In a recent systematic review that analyzed seven studies measuring vitamin D during pregnancy or 24 hours after delivery, six studies showed conclusive results that lower 25(OH)D levels were related to PPD.³⁷ On the other hand, several randomized clinical trials have been carried out to propose a safe dosage of vitamin D supplementation to minimize the effects of vitamin D deficiency. These studies demonstrated that a 4000 IU dose of vitamin D3/day safely elevates circulating 25(OH)D to a level that, regardless of race, fully restores vitamin D metabolism in pregnant women.^{35,38,39}

Numerous biological mechanisms may explain the observed association between 25(OH)D concentrations and antenatal depression. Depression is classically associated with dysregulated hypothalamic–pituitary–adrenal axis function, increased inflammatory markers, oxidative stress, and overactivity of the sympathoadrenal system.⁴⁰ Vitamin D may beneficially act in three (3) proposed pathways responsible for the development of perinatal depression: 1) by reducing the production of pro-

inflammatory cytokines via inhibition of the NF- κ B gene through the binding of vitamin D with its nuclear receptor (nVDR); 2) by inhibiting the release of corticotropin-releasing hormone (CRH) from the hypothalamus, thus decreasing the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by the anterior pituitary gland, resulting in a lower synthesis of cortisol by the adrenal gland; and 3) by increasing calcium metabolism, which stimulates the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) by the hypothalamus. GnRH stimulates the release of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) by the pituitary gland, which act on the gonads by stimulating the production of estriol.⁴¹⁻⁴³

Our study had some limitations, including the small sample size, the lack of information about the previous use of vitamin D or calcium, diet composition, skin tone, or the amount of sun exposure that could alter vitamin D levels. However, our results have translational importance, as we demonstrated a significant association between vitamin D deficiency and antenatal depression in pregnant women (Figure 2). MDE current during pregnancy results in several health risks for a pregnant woman and her child after birth.⁴⁴ Based on our work, we propose that new studies evaluate pregnant women for longer periods through longitudinal studies or perform vitamin D supplementation through randomized clinical trials. Thus, guidelines and public policy protocols should be created to control vitamin D status during pregnancy in developing countries.

Sources of Support: This work was supported by the CNPq/Brazil, Bill & Melinda Gates Foundation (process 401726/2015-0 APP/Call 47/2014), CAPES (88881.710320/2022-01) and the INCT/Excitotoxicity and Neuroprotection (CNPq 465671/2014-4).

CRedit authorship contribution statement: **Helena Garcia dos Santos:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing- Original draft preparation; **Aline Longoni:** Conceptualization, Methodology, Investigation; **Isabela Thurow Lemes:** Methodology, Investigation; **Jéssica Puchalski Trettim:** Methodology, Data Curation; **Júlia de Castro Menchaca:** Methodology, Investigation; **Cainá Correa do Amaral:** Methodology, Investigation; **Mariana Bonati de Matos:** Methodology, Data Curation, Visualization; **Luciana de Ávila Quevedo:** Methodology, Investigation, Visualization; **Fernanda Nedel:** Methodology, Investigation, Visualization; **Gabriele Ghisleni:** Methodology, Investigation, Visualization; **Diogo Onofre Souza:** Writing - Review & Editing, Visualization, Funding acquisition; **Ricardo Tavares Pinheiro:** Writing - Review & Editing, Project administration, Funding acquisition; **Adriano M. de Assis:**

Conceptualization, Methodology, Visualization, Writing- Original draft preparation, Project administration, Supervision.

References

1. Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, et al. Antenatal psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;273:231-239.
2. Wewerinke A, Honig A, Heres MH, Wennink JM. [Psychiatric disorders in pregnant and puerperal women]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(6):294-8.
3. Silva RA, Jansen K, Souza LD, Moraes IG, Tomasi E, Silva Gdel G, et al. Depression during pregnancy in the Brazilian public health care system. *Braz J Psychiatry* 2010;32(2):139-44.
4. Melo EF, Jr., Cecatti JG, Pacagnella RC, Leite DF, Vulcani DE, Makuch MY. The prevalence of perinatal depression and its associated factors in two different settings in Brazil. *J Affect Disord* 2012;136(3):1204-8.
5. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(10):1012-24.
6. Beck CT. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. *Nurs Res* 1995;44(5):298-304.
7. Beck CT. The effects of postpartum depression on child development: a meta-analysis. *Arch Psychiatr Nurs* 1998;12(1):12-20.
8. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010;167(11):1305-20.
9. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4(1):7-20.
10. Nemeroff CB. Understanding the pathophysiology of postpartum depression: implications for the development of novel treatments. *Neuron* 2008;59(2):185-6.
11. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998;62(7):583-606.
12. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:293-319.
13. Sharpley CF, Agnew LL. Cytokines and depression: findings, issues, and treatment implications. *Rev Neurosci* 2011;22(3):295-302.
14. van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, Murray E, Worsley A, Daly RM. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients* 2018;10(5).
15. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):491S-499S.
16. McCourt AF, O'Sullivan AM. Using food fortification to improve vitamin D bioaccessibility and intakes. *Proc Nutr Soc* 2022;81(1):99-107.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
18. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;202:100-7.
19. Pinheiro RT, Trettim JP, de Matos MB, Pinheiro KAT, da Silva RA, Martins CR, et al. Brief cognitive behavioral therapy in pregnant women at risk of postpartum depression: Pre-post therapy study in a city in southern Brazil. *J Affect Disord* 2021;290:15-22.

20. Pinheiro RT, Souza LDM, Trettim JP, de Matos MB, Pinheiro KAT, da Cunha GK, et al. Antenatal depression: Efficacy of a pre-post therapy study and repercussions in motor development of children during the first 18 months postpartum. Study: "Pregnancy care, healthy baby". J Psychiatr Res 2022;148:63-72.
21. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. Rev Med Chil 1997;125(12):1429-36.
22. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007;85(9):660-7.
23. da Silva Schmidt PM, Trettim JP, Longoni A, Grings M, de Matos MB, de Avila Quevedo L, et al. Can glutathione be a biomarker for suicide risk in women 18 months postpartum? Front Psychiatry 2023;14:1142608.
24. Martinez-Morillo E, Elena-Perez S, Cembrero-Fucinos D, Garcia-Codesal MF, Contreras-Sanfeliciano T. Verification of examination procedures for 72 biochemical parameters on the atellica((R)) clinical chemistry and immunoassay analyzers. Scand J Clin Lab Invest 2022;82(5):419-431.
25. CDC. Center for Disease Control and Prevention - Vitamin D Standardization-Certification Program (CDC VDSCP). CDC 2020 (https://www.cdc.gov/labstandards/csp/pdf/hs/CDC_Certified_Vitamin_D_Procedures-508.pdf).
26. Yin X, Sun N, Jiang N, Xu X, Gan Y, Zhang J, et al. Prevalence and associated factors of antenatal depression: Systematic reviews and meta-analyses. Clin Psychol Rev 2021;83:101932.
27. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr 2014;111(1):23-45.
28. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. Front Nutr 2023;10:1070808.
29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):53-8.
30. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernandez A, Luque Fernandez I, Quesada Gomez JM, Avila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64 Suppl 1:7-14.
31. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. Br J Nutr 2009;102(6):876-81.
32. Mahmood I, Owens CT, Hoover RM. Association Between Vitamin D Levels During Pregnancy and Postpartum Depression. J Pharm Technol 2015;31(5):223-227.
33. Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. Annu Rev Nutr 2011;31:89-115.
34. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. Am J Clin Nutr 2008;87(6):1738-42.

35. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2341-57.
36. Wang Y, Zhong W, Zhao A, Szeto IM, Lan H, Zhang J, et al. Perinatal depression and serum vitamin D status: A cross-sectional study in urban China. *J Affect Disord* 2022;322:214-220.
37. Amini S, Jafarirad S, Amani R. Postpartum depression and vitamin D: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59(9):1514-1520.
38. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int* 2013;92(2):128-39.
39. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:313-20.
40. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010;101(2):142-9.
41. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22(4):982-1001.
42. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):649-50.
43. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19(11):2685-95.
44. Chang HY, Keyes KM, Lee KS, Choi IA, Kim SJ, Kim KW, et al. Prenatal maternal depression is associated with low birth weight through shorter gestational age in term infants in Korea. *Early Hum Dev* 2014;90(1):15-20.

Table 1. Sample characteristics and covariant analysis of pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil.

	Total N=180	Depressed N=50	Non-depressed N=130	
Variables	N (%)	N (%)	N (%)	p-value ²
Age				0.478
Up to 23	41 (22.8)	10 (20.0)	31 (23.8)	
Between 24 to 29	77 (42.8)	25 (50.0)	52 (40.0)	
30 or more	62 (34.4)	15 (30.0)	47 (36.2)	
Ethnic group *				0.045
White	114 (73.5)	26 (61.9)	88 (79.9)	
No-white	41 (26.5)	16 (38.1)	25 (22.1)	
Nutritional status				0.965
Low weight	16 (8.9)	04 (8.0)	12 (9.2)	
Eutrophic	54 (30.0)	15 (30.0)	39 (30.0)	
Overweight/obesity	110 (61.1)	31 (62.0)	79 (60.8)	
Economic class *				0.933
High classes (A/B)	35 (19.8)	10 (20.4)	25 (19.5)	
Middle class (C)	119 (67.2)	32 (65.3)	87 (68.0)	
Lower classes (D/E)	23 (13.0)	07 (14.3)	16 (12.5)	
Gestational trimester				0.295
First	51 (28.3)	17 (34.0)	34 (26.2)	
Second	129 (71.7)	33 (66.0)	96 (73.8)	
MDE past				0.012
No	166 (92.2)	50 (100.0)	116 (89.2)	
Yes	14 (7.8)	00 (0.0)	14 (10.8)	
Psychological/psychiatric treatment				0.066
No	176 (97.8)	47 (94.0)	129 (99.2)	
Yes	04 (2.2)	03 (6.0)	01 (0.8)	
Vitamins since becoming pregnant				0.174
No	127 (70.6)	39 (78.0)	88 (67.7)	
Yes	53 (29.4)	11 (22.0)	42 (32.3)	
Serum Vitamin D Concentration	20.1 (6.1) _{1, #}	17.7 (5.2) ^{1, #}	21.1 (6.1)	0.001

MDE = Major Depressive Episode

Mean (SD)

* Variables with missing data

¹ ng/mL

² Student's t-test and analysis of variance (ANOVA)

Table 2. Serum Vitamin D concentration are associated with Major Depressive Episode (Current) outcome. Multivariate analysis by logistic regression (95% confidence intervals (CIs)) in independent variables that presented $p < 0.20$ using Major Depressive Episode (Current) as the outcome in pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil.

Variables	OR ¹	CI (95%)	p-value
Serum Vitamin D concentration	0.9	0.9;1.0	0.003 ³
Ethnic group wWhite*)	2.0	0.9;4.3	0.100
Psychological/psychiatric treatment (no*)	4.1	0.3;51.9	0.270

¹ OR = odds ratio.

² CI = Confidence Interval.

³ Associations with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

* Reference category

Figure Legends

Figure 1. Study organization chart. Pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil, up to 24 gestational weeks (N = 180, Depressed and Non-depressed) were selected from the cohort entitled “Careful pregnancy, healthy baby” for the analysis of association of serum 25(OH)D levels and antenatal depression. For the diagnosis of MDD, the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus Module A was used.

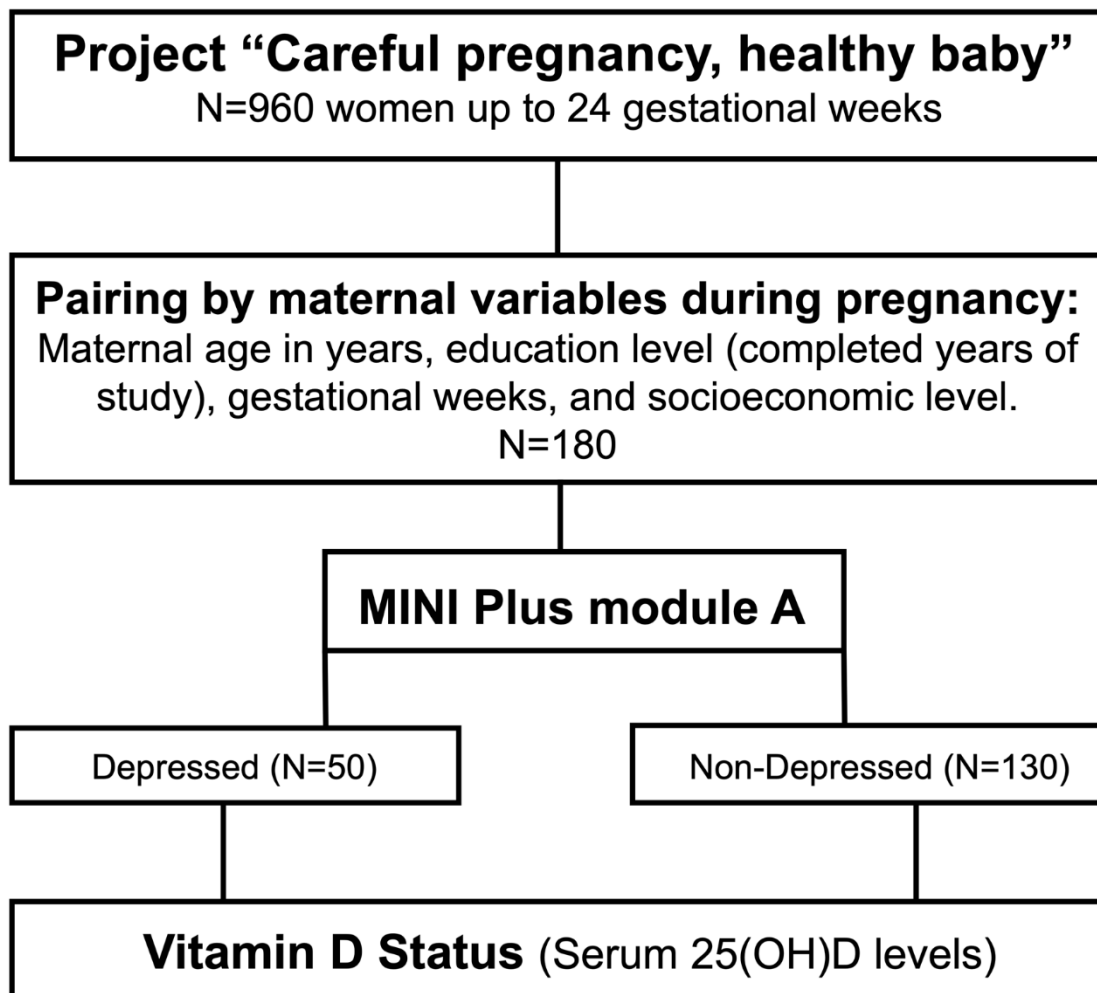
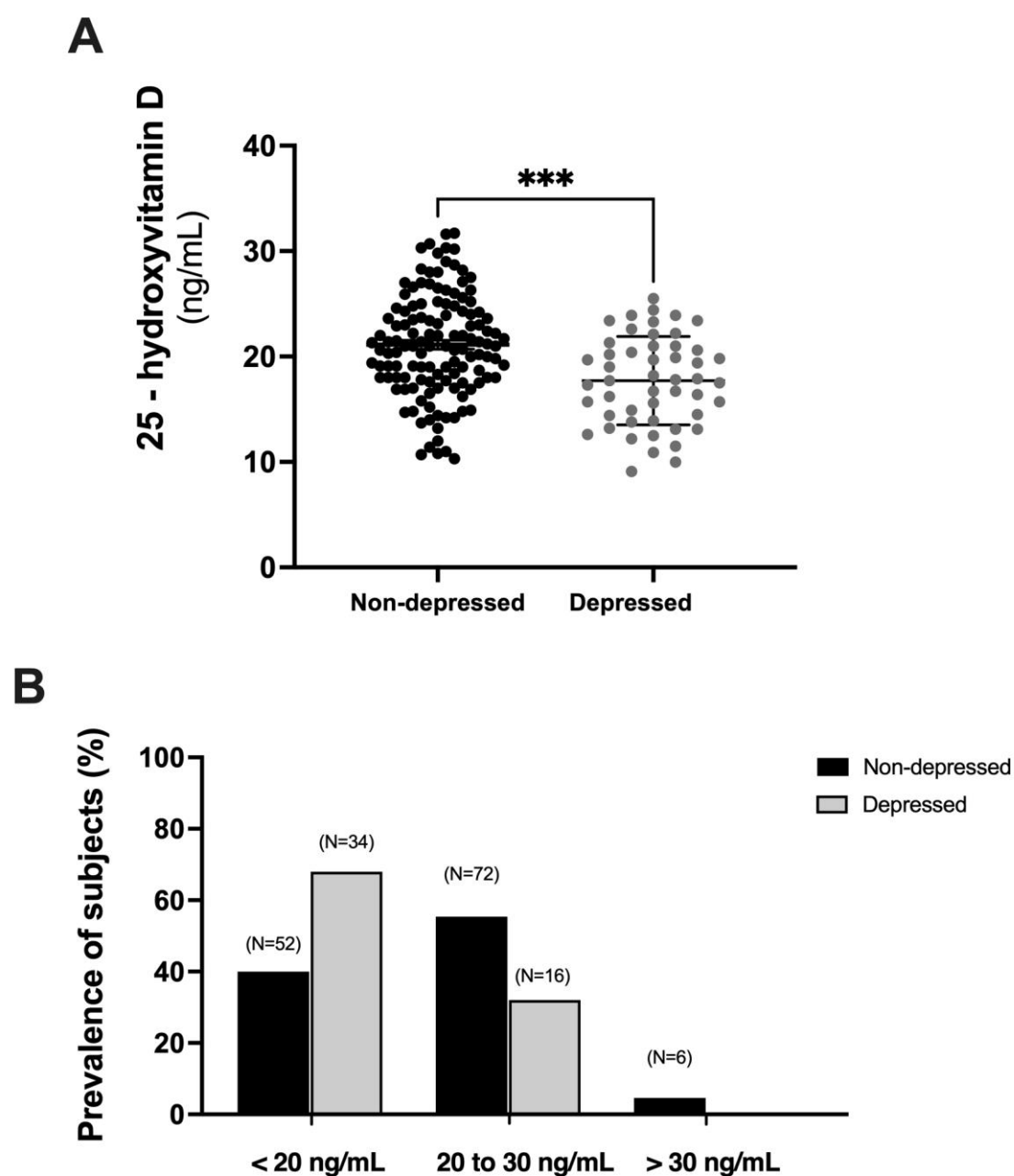


Figure 2. Depressed pregnant women in the urban region of Pelotas, Brazil, showed a deficiency of vitamin D. (A) Covariant analysis by Student's t-test of the serum 25(OH)D levels in pregnant women (Depressed, N=50 and Non-depressed, N=130). *** $p<0.001$. **(B)** Prevalence of depressed and non-depressed pregnant women were allocated by cut-off values of serum 25(OH)D: sufficient (>30 ng/mL), insufficient (20–30 ng/mL), and deficient (<20 ng/mL).



PARTE III – CONSIDERAÇÕES FINAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No artigo 1, os estudos que compuseram a revisão sistemática demonstram que houve um aumento nos índices de incidência e/ou prevalência de depressão pós-parto durante a pandemia. Dos 30 estudos incluídos na revisão sistemática, chama à atenção o fato de apenas um deles (PARIENTE, 2020) concluir que mulheres no pós-parto que deram à luz durante a pandemia de COVID-19 tiveram menor risco de depressão em comparação com o grupo de mulheres que deram à luz antes da pandemia, o que é mínimo frente às demais pesquisas que reforçam e corroboram com a hipótese deste estudo. Vale ressaltar que a maioria do delineamento utilizado pelos estudos foi do tipo transversal, e é interessante que existam estudos de acompanhamento mais longos, como longitudinais e de coorte, para que se tenha embasamento mais aprofundado sobre o tema. A infecção por COVID-19 foi algo inesperado que mobilizou a comunidade científica a buscar recursos, a pesquisar por soluções que amenizassem seus efeitos, e os dados obtidos através deste estudo possibilitam propor a implementação de programas e estratégias de políticas públicas que ofereçam apoio social durante a gravidez e no período pós-parto em situações excepcionais, como a situação de uma pandemia global.

O artigo 2 apresenta resultados altamente promissores do ponto de vista translacional, contribuindo com evidências que comprovam a associação de que gestantes com diagnóstico positivo para depressão possuem níveis diminuídos de vitamina D, considerando que os sintomas depressivos têm elevada prevalência no ciclo gravídico-puerperal e a dosagem sequencial da concentração de vitamina D pode minimizar problemas para a mãe e o bebê. É importante discutir os níveis de vitamina D, pois de acordo com a literatura (HEANEY, 2013; HEANEY; HOLICK, 2011; HOLICK, 2007; HOLICK et al., 2011; VIETH et al., 2007), concentrações séricas entre 30 e 100 ng/ml são consideradas suficientes, entre 20 e 29 ng/ml insuficientes e abaixo de 20ng/ml classificadas como deficientes. Em nossa amostra, mesmo as gestantes controle estavam com níveis insuficientes (21.1ng/ml), enquanto que as gestantes depressivas apresentavam níveis deficientes (17.7ng/ml), o que aumenta a vulnerabilidade no período gravídico puerperal. Este fato pode estar ligado a fatores regionais e climáticos, por esta amostra de participantes residir na região sul do Brasil com menor incidência solar, devido ao medo da exposição ao sol e câncer de pele, bem como a diminuição do peixe na dieta alimentar pelo fato do teor de mercúrio deste alimento ser maior.

Nossos estudos afirmaram que o ciclo gravídico-puerperal é um período frágil, em que as mulheres se tornam mais suscetíveis a diversos fatores externos. Dessa forma, demonstramos que a pandemia de COVID-19 aumentou os índices de prevalência e incidência de DPP, assim como fatores biológicos como a redução de níveis de vitamina D estão associados a depressão antenatal. Se faz necessário o acompanhamento das gestantes por uma equipe interdisciplinar para que estes fatores não tenham tanto impacto na saúde da mãe e do bebê.

ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Pesquisador Responsável: Ricardo Tavares Pinheiro

Contatos: E-mail: gravidezcuidadabebesaudavel@gmail.com; Telefones: (53)2128-8246

Você está sendo convidada a participar como voluntária e autorizar a participação de seu bebê, da pesquisa “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar”.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

Avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas para prevenir e tratar a depressão gestacional e do pós-parto, e identificar fatores que possam estar alterados no sangue e que se relacionem aos transtornos psiquiátricos. Dessa forma procura-se uma alternativa mais eficaz para a prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão gestacional, pós-parto e do desenvolvimento da criança.

PROCEDIMENTOS

Você será avaliada por testes psicológicos e será coletada pequena amostra de sangue da veia do seu braço no primeiro e segundo trimestre da gestação, assim como noventa dias após o nascimento do seu bebê. Nesta ocasião também será realizada avaliação sobre o desenvolvimento do seu bebê e coleta de pequena quantidade de saliva dele. Após as mulheres que apresentarem risco ou depressão serão divididas em dois grupos de psicoterapia.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

Será utilizado material totalmente descartável evitando riscos de contaminação e a coleta realizada por equipe treinada. Em caso de vermelhidão ou desconforto local, você pode entrar em contato a qualquer momento com o pessoal de nossa equipe.

A participação no estudo pode trazer riscos ao perceber que apresenta depressão gestacional e/ou pós-parto, assim como na coleta do sangue. Sobre saber que apresenta depressão ou risco para depressão, isso poderá lhe trazer o benefício de ser tratada pela equipe da pesquisa. O sangue e a saliva do bebê ficarão armazenados em freezer para análises clínicas posteriores.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SEGREDO:

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e é livre para recusar sua participação ou de seu filho(a), assim como interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não lhe trará qualquer prejuízo. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade em segredo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada com o responsável pela pesquisa e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO:

A participação no estudo não lhe trará despesas, mas também não haverá nenhum tipo de pagamento.

Eu, _____, fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Declaro que concordo em participar deste estudo.

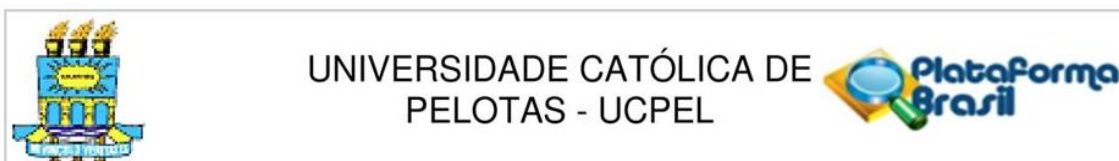
Declaro também aceitar que meu/minha filho(a) _____ participe da avaliação.

Pelotas, __ de _____ de 201__.

Assinatura Entrevistador(a)

Assinatura da Participante

Anexo B: Carta de Aprovação no Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar

Pesquisador: RICARDO TAVARES PINHEIRO

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 47807915.4.0000.5339

Instituição Proponente: Universidade Católica de Pelotas - UCPEL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.729.653

Apresentação do Projeto:

O projeto está organizado em subprojetos: (i) um estudo de coorte para ampliar a compreensão dos determinantes psicossociais na depressão gestacional e pós-parto e a abrangência da influência dos fatores psicossociais da mãe sobre o desenvolvimento neurocognitivo da criança; e (ii) dois ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a eficácia de modelos de intervenção psicossocial para prevenção do Transtorno Depressivo Maior (TDM) no pós-parto, bem como no tratamento do TDM no período gestacional e no pós-parto.

O projeto na sua proposta inicial foi aprovado pelo Comitê de Ética em agosto de 2016.

A solicitação em pauta diz respeito a inclusão nos objetivos do projeto dos quatro adendos abaixo relacionados:

1) Avaliar a prevalência do aparecimento de transformações cutâneas em mulheres no período da gestação e do pós-parto, assim como o impacto causado pelas mesmas. As transformações serão

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

avaliadas após 60 da primeira intervenção com as gestantes e 90 dias após o parto. O questionário que será empregado está incluído na documentação do projeto apresenta na Plataforma Brasil;

2) Avaliar a satisfação e as atitudes das gestantes com relação a imagem corporal, especialmente no que diz respeito ao ganho de peso durante a gestação. Os dados serão coletados após 60 dias da primeira avaliação com as gestantes e 90 dias após o parto através de uma escala denominada “Escala de Atitudes em Relação ao Ganho de Peso na Gestação”;

3) Avaliar o reflexo vermelho no fundo do olho dos bebês. Esta avaliação é decorrência direta da realização do “teste do olhinho”, que é preconizado pelo Ministério da Saúde. O teste será realizado por estudantes de medicina devidamente treinados para esta finalidade, sob acompanhamento de médico da área;

4) Avaliar o desenvolvimento da morfologia fetal, a movimentação do concepto e avaliação do líquido amniótico através de ecografia obstétrica no segundo trimestre da gravidez. Este procedimento de rotina não agrega riscos a mãe e nem ao bebê, sendo inclusive oportuna sua realização sistemática.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas para prevenir e tratar a depressão gestacional e do pós-parto, e concomitantemente identificar marcadores biológicos intimamente relacionados aos transtornos psiquiátricos, visando o desenvolvimento de um conjunto de testes que crie uma alternativa mais eficaz para a prevenção, diagnóstico e tratamento da depressão gestacional e pós-parto e da saúde da criança.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos potenciais envolvidos tendo em vista a abordagem considerada quando da aplicação dos instrumentais previstos no projeto. Por sua vez, os benefícios são amplos, abrangendo a prevenção, diagnóstico e o tratamento da TDM de maneira mais abrangente, bem como a saúde do bebê. Todas as investigações estão acompanhadas dos respectivos procedimentos de orientação e o respectivo tratamento das pessoas envolvidas, quando necessário.

O adendo que está sendo avaliado objetiva a realização de quatro medidas que não estavam previstas no projeto. Nenhuma delas gera risco para mãe ou bebê, sendo duas delas

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

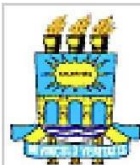
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

rotineiramente preconizadas no acompanhamento pre e perinatal. O princípio da beneficência é fortalecido com a garantia de realização destas medidas preconizadas, as quais nem sempre efetivadas pelo SUS em tempo hábil.

O TCLE empregado no projeto faz parte da documentação fornecida e as quatro medidas incluídas já estão cobertas pelo caráter amplo do mesmo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se caracteriza por significativa relevância, tanto pela modernidade e importância das medidas previstas, como também pelo o objetivo de criar instrumentos mais eficazes para lidar com a TDM e a saúde do bebê.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram contemplados na documentação do projeto e estão de acordo com o recomendado.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é atual, de grande significado social e com objetivos relevantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_784477 E1.pdf	30/08/2016 10:01:49		Aceito
Outros	Adendogates.pdf	30/08/2016 09:56:56	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Aceito
Outros	cep rtp justificativa.pdf	31/07/2015 17:10:51		Aceito
Outros	MOTOR SCALE.pdf	30/07/2015 19:45:48		Aceito
Outros	MINI 500 Plus (1).pdf	30/07/2015 19:38:48		Aceito
Outros	Instrumento Gates MOCA.pdf	30/07/2015 19:34:51		Aceito
Outros	Instrumento GATES.pdf	30/07/2015 19:29:25		Aceito

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 1.729.653

Outros	declar serv psiquiatria.pdf	30/07/2015 09:35:34		Aceito
Outros	Carta_de_Apresentação_Ricardo_Pinheiro.pdf	30/07/2015 09:32:12		Aceito
Folha de Rosto	Comite_de_ética_Ricardo_Pinheiro (1).pdf	30/07/2015 09:31:04		Aceito
Outros	Professores e link do lattes.pdf	30/07/2015 09:30:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Gattes CEP.pdf	29/07/2015 23:30:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Gattes.pdf	29/07/2015 23:26:42		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 15 de Setembro de 2016

Assinado por:
Sandro Schreiber de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br

Anexo C: Instrumentos

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Brazilian Version 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière - Paris



Tradução para o português (Brasil) : Patrícia Amorim

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem *solicitar** uma versão do M.I.N.I. (*mediante cadastro*), para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

UM TREINAMENTO PRÉVIO* É OBRIGATÓRIO, PARA QUALQUER UTILIZAÇÃO DO M.I.N.I.

* versões brasileiras do M.I.N.I. - cadastro, cópias e treinamentos : pat.amorinha@gmail.com.br

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Julho, 2002)

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MÁNICO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	1
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, ?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	3
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo ?	NÃO	SIM	4
		A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>		
a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIAÇÃO DE $\pm 5\%$ AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, $\pm 3,5$ KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9

SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.

O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? ☐ Não ☐ SIM

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>		
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11
A4	HÁ 3 ou MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (ou 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a ou A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO ou SE A1b ou A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	
VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS.						
SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12
SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ?			→		
	UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	13
SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ? ☐ Não ☐ Sim					
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? ☐ Não ☐ Sim					
NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).						
A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?		NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM
		INCERTO				14
SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						

A8 COTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior</i>	
Atual	☐
Passado	☐

A9 COTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>	
Atual	☐
Passado	☐

A10 COTAR SIM SE A7a = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância</i>	
Atual	☐
Passado	☐

CRONOLOGIA

- A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais em que apresentou esses problemas de depressão ? idade 15
- A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas ? 16
-