

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

PAULA MICHELE DA SILVA SCHMIDT

BIOMARCADORES DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Pelotas

2022

PAULA MICHELE DA SILVA SCHMIDT

**BIOMARCADORES DE TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS NO
CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL**

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

Orientador: Adriano Martimbianco de Assis

Pelotas
2022

Catálogo da Publicação
Ficha elaborada a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da UCPEL: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

Schmidt, Paula Michele da Silva

Biomarcadores de Transtornos Neuropsiquiátricos no Ciclo Gravídico Puerperal./ Paula Michele da Silva Schmidt. - Pelotas: UCPEL, 2022.

104 f.

Orientador: Adriano Martimbianco de Assis.

Tese (doutorado) - Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2022.

1. tireoide. 2. depressão pós-parto. 3. gestação I. Assis, Adriano Martimbianco de, orient. II. Título.

**BIOMARCADORES DE TRANSTORNOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS NO CICLO GRAVÍDICO
PUERPERAL**

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Bonati de Matos. Universidade Católica de Pelotas.

Prof. Dr. Anderson Rech. Universidade de Caxias do Sul.

Prof. Dr. André Quincozes dos Santos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador – Prof. Dr. Adriano Martimbianco de Assis.

Dedicatória

Dedico esta tese à memória de minha mãe Roseli Soares da Silva. Este doutorado é a prova do seu amor e apoio incondicional. Se eu não desisti em meio às dificuldades foi porque você estava comigo no plano terreno ou espiritual.

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel;

Ao meu orientador Adriano e ao Prof. Pinheiro, por todas as orientações, pela
tranquilidade, carinho e pelo conhecimento compartilhado.

Aos meus pais que sempre primaram pela minha educação.

Em especial à minha mãe, sem ela não teria iniciado este trabalho, cuidou da
minha filha ainda bebê e de tudo que foi necessário para garantir que esta tese fosse
possível.

À minha avó, Josefa, meu primeiro exemplo de sabedoria, maturidade e força.

Aquela me mimou quando precisei e me aconselhou sempre que necessário.

Às colegas Ana Carolina Zago, Fernanda Ulgim e Carolina Scholl muito
obrigada pelo companheirismo!

À Jéssica Trettim que nesta etapa final muito me auxiliou com sua expertise em
análise estatística.

Ao meu companheiro, Rafael, e minha filha, Helena, que entenderam a
necessidade de muitas ausências neste período e apoiaram minha escolha. Amo vocês.

À banca, pela disponibilidade em avaliar meu trabalho;

A todas as participantes do estudo, aos colegas e professores do PPG Saúde e
Comportamento com os quais aprendi muito.

Epígrafe

“A fé na vitória tem que ser inabalável!”

O Rappa

RESUMO

As múltiplas mudanças vivenciadas no período gestacional e pós-parto exigem adaptações e podem representar risco para o desenvolvimento de diversas psicopatologias para a mulher. A depressão em até 12 meses após o parto ocorre a uma taxa de 9 a 22% e se não for tratada, a depressão no periparto está associada a resultados negativos para as mães e os bebês. Estudos epidemiológicos sobre depressão pós-parto (DPP) sugerem uma multiplicidade de fatores de risco envolvidos na sua gênese, entre os quais estão as endocrinopatias. Vários estudos mostraram uma associação entre o estado positivo do anticorpo da tireoide e os distúrbios do humor com uma alta prevalência de anticorpos antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO) entre pacientes com transtornos bipolares e unipolares. Entender o metabolismo tireoidiano materno e antecipar o surgimento da DPP permitiria definir um prognóstico, tratamento e atenuar as complicações. Ainda se estima que o risco de suicídio ao longo da vida em pessoas com depressão seja de 6 a 15%, sendo o risco de um homem sofrer da doença é de 11%, enquanto que o da mulher pode chegar a 18,6%. Intervenções têm surgido para prevenir o suicídio, mas o que dificulta a prevenção é justamente desconhecer as situações que influenciam o comportamento suicida. A glutatona reduzida (GSH) é um tripeptídeo com ação antioxidante, sendo uma molécula muito importante frente a insultos oxidativos. Evidências sugerem que o estresse oxidativo com metabolismo de GSH alterado está envolvido na fisiopatologia dos principais transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o transtorno depressivo maior, o transtorno bipolar e a esquizofrenia. Desta forma, é possível que a GSH seja um neuromodulador endógeno do humor. Portanto, o objetivo geral da tese foi avaliar possíveis biomarcadores de transtornos neuropsiquiátricos no ciclo gravídico puerperal e mais especificadamente redefinir o papel das alterações tireoidianas e da glutatona na triagem dos transtornos mentais durante este período. O capítulo I compreendeu uma revisão de literatura do tipo sistemática para verificar se alterações no metabolismo da tireoide podem prever risco para o desenvolvimento de DPP em gestantes e/ou puerperas. Foram selecionados 11 estudos, dos quais 4 reportaram a prevalência de DPP, 6 originaram-se de pesquisas observacionais de seguimento com estimativa da incidência do agravo e 1 tratou-se de pesquisa experimental. Já o capítulo II trata-se de um estudo do tipo transversal, aninhado a um estudo de coorte em gestantes, da qual foram selecionadas 45 mulheres aos 18 meses pós-parto e avaliou-se o risco de suicídio, e foi realizada a análise sérica da GSH. De acordo com o capítulo I, os resultados disponíveis justificam uma atenção aos agravos da saúde mental materna nos casos de alterações tireoidianas gestacionais. Mas, apesar de alguns autores considerarem o anti-TPO positivo um possível marcador de vulnerabilidade à depressão, ainda não se pode concluir quais são os mecanismos da função tireoidiana envolvidos DPP. Quanto ao capítulo II, observou-se correlação positiva dos níveis do GSH nas mulheres com risco de suicídio quando comparadas ao grupo de mulheres sem risco de suicídio ($p=0,002$), assim como, ocorreu correlação significativa do grupo de mulheres com risco moderado a alto de suicídio com o grupo de referência de mulheres sem risco de suicídio ($p=0,009$). Esses achados sugerem que a GSH possa ser um potencial biomarcador ou fator etiológico de mulheres com risco de suicídio. Através dos resultados desta tese redefinimos a implicação das alterações tireoidianas maternas e da GSH nos transtornos neuropsiquiátricos. Destaca-se com este trabalho a importância da inclusão da pesquisa de alterações tireoidianas maternas e dos níveis séricos da GSH na avaliação de rotina das mulheres em sofrimento emocional.

Palavras-chave: Tireoide; Depressão pós-parto; Glutatona; Transtornos neuropsiquiátricos; Risco de suicídio.

ABSTRACT

The multiple changes experienced during the gestational and postpartum periods require adaptations and may represent a risk for the development of various psychopathologies in women. Depression within 12 months of delivery occurs at a rate of 9 to 22% and if left untreated, peripartum depression is associated with negative outcomes for mothers and babies. Epidemiological studies on postpartum depression (PPD) suggest a multiplicity of risk factors involved in its genesis, among which are endocrinopathies. Several studies have shown an association between positive thyroid antibody status and mood disorders with a high prevalence of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies among patients with bipolar and unipolar disorders. Understanding maternal thyroid metabolism and anticipating the emergence of PPD would allow defining a prognosis, treatment, and attenuating complications. It is still estimated that the lifetime risk of suicide in people with depression is 6 to 15%, with the risk of a man suffering from the disease being 11%, while that of a woman can reach 18.6%. Interventions have emerged to prevent suicide, but what makes prevention difficult is precisely not knowing the situations that influence suicidal behavior. Reduced glutathione (GSH) is a tripeptide with antioxidant action, being a very important molecule against oxidative insults. Evidence suggests that oxidative stress with altered GSH metabolism is involved in the pathophysiology of major neuropsychiatric disorders, including major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. Thus, GSH may be an endogenous neuromodulator of mood. Therefore, the general objective of the thesis was to evaluate possible biomarkers of neuropsychiatric disorders in the pregnancy-puerperal cycle and more specifically to redefine the role of thyroid alterations and glutathione in screening for mental disorders during this period. Chapter 1 comprised a systematic literature review to verify whether changes in thyroid metabolism can predict the risk for the development of PPD in pregnant and/or postpartum women. Eleven studies were selected, of which 4 reported the prevalence of PPD, 6 originated from observational follow-up research with an estimation of the incidence of the disease, and 1 was experimental research. Chapter 2 is a cross-sectional study, nested within a cohort study in pregnant women, from which 45 women were selected at 18 months postpartum and the risk of suicide was evaluated, and serum analysis was performed. from GSH. According to chapter 1, the available results justify attention to maternal mental health problems in cases of gestational thyroid disorders. But, although some authors consider positive anti-TPO a possible marker of vulnerability to depression, it is still not possible to conclude what are the mechanisms of thyroid function involved in PPD. In chapter 2, there was a positive correlation between GSH levels in women at risk of suicide when compared to the group of women without risk of suicide ($p=0.002$), as well as a significant correlation between the group of women with moderate suicide rate with the reference group of women without suicide risk ($p=0.009$). These findings suggest that GSH may be a potential biomarker or etiologic factor in women at risk of suicide. Through the results of this thesis, we have redefined the implication of maternal thyroid alterations and GSH in neuropsychiatric disorders. This work highlights the importance of including research on maternal thyroid disorders and serum GSH levels in the routine assessment of women in emotional distress.

Keywords: *Thyroid; Post-partum depression; Glutathione; Neuropsychiatric disorders; Suicide risk.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Quadro de descrição da busca avançada nas bases de dados	29
Figura 2 – Fluxo de análise de abstracts e artigos completos selecionados nas bases de dados PubMed e LILACS (15 de julho de 2019).....	30
Figura 3 – Organograma das etapas do estudo.....	42
Figura 4 – Quadro com o cronograma das atividades a serem desenvolvidas	46
Figura 5 – Orçamento de material para as análises do material biológico.....	46
Figura 6 – (Artigo 1) Figure 1. Flow chart analysis of the articles selected in the PubMed, LILACS, Scielo and Scopus databases (January 24, 2022).....	58
Figura 7 – (Artigo 1) Figure 2. Our main finding is that there is no definition in the literature about the function of the thyroid gland and the development of PPD in pregnant/puerperal women. However, most studies that showed a relationship between PPD and thyroid function suggest that thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) may be a possible target in the search for a biomarker to predict the development of PPD.....	70
Figura 8 – (Artigo 2) Figure 1. Post-hoc analysis by Bonferroni of the serum glutathione reduced (GSH) level according to the degree of suicide risk classified by MIN-Plus (without, low, and moderate/severe risk) of women at 18 months postpartum.....	87

LISTA DE TABELAS.

Tabela 1 – (Artigo 1) Table 1: Structured search strategy carried out in databases. The search followed the structure of each database.....	57
Tabela 2 – (Artigo 1) Table 2: Summary of selected studies on maternal thyroiddisorder and postpartum depression.....	59
Tabela 3 – (Artigo 1) Table 3: Instruments for diagnosis/screening of postpartum depression.....	68
Tabela 4 – (Artigo 2) Table 1. Analysis of the serum level of glutathione according to age, education in years, social class (A/B, C and D/E) and risk of suicide diagnosed by MINI-Plus (Yes/No) of women at 18 months postpartum.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AITD	Doença Tireoidiana Autoimune Pós-Parto
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck;
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BRIAN	<i>Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry</i>
DPP	Depressão Pós-Parto
EPDS	Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo
ESSS	Escala de Satisfação com o Suporte Social
5-HT	5-Hidroxitriptamina
HRDS	Escala de Ansiedade de Hamilton
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
IMC	Índice de Massa Corporal
MADRS	Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg
MINI PLUS	<i>Mini Internacional Neuropsychiatric Interview</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PBQ	<i>Postpartum Blues Questionnaire</i>
POMS	Questionário de Perfil dos Estados de Humor
PSS	Escala de Stress Percebido
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAS	Escala de Alexithymia de Toronto
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TG	Tireoglobulina
TBG	Globulina Ligadora de Tireoide
TPO	Tireoperoxidase
TPP	Tireoidite Pós-Parto
TSH	Tirotrofina ou Tiroestimulina

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	15
PROJETO	17
1 IDENTIFICAÇÃO	18
1.1 Título	18
1.2 Doutoranda	18
1.3 Orientadora	18
1.4 Instituição	18
1.5 Curso	18
1.6 Linha de pesquisa	18
1.7 Data	18
2 INTRODUÇÃO	19
3 OBJETIVOS	20
4 HIPÓTESES.....	21
5 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
5.1 Conhecendo a depressão pós-parto.....	22
5.2 Alterações tireoidianas no ciclo gravídico puerperal.....	24
5.3 Revisão Sistemática.....	28
6 MÉTODO	39
6.1 Delineamento	39
6.2 Participantes	39
6.2.1 Critérios de inclusão.....	40
6.2.2 Critérios de exclusão.....	40
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	41
6.3.1 Coleta de dados.....	41

	14
6.3.2	<i>Grupos experimentais</i> 42
6.3.3	<i>Entrevista com as mães</i> 42
6.3.4	<i>Coleta e análise sanguínea</i> 43
6.4	Processamento e análise dos dados 43
6.5	Aspectos éticos..... 44
6.5.1	<i>Riscos</i> 44
6.5.2	<i>Benefícios</i> 45
7	CRONOGRAMA45
8	ORÇAMENTO46
9	REFERÊNCIAS47
10	CAPÍTULO I..... 56
11	CAPÍTULO II72
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO.....88
ANEXOS89
Anexo A	– Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes maiores de idade..... 90
Anexo B	– Termo de consentimento livre e esclarecido para gestantes maiores de idade..... 91
Anexo C	– Carta de aprovação do Comitê de Ética da instituição..... 93
Anexo D	– Instrumentos..... 97

APRESENTAÇÃO

A presente tese contempla um estudo de possíveis biomarcadores envolvidos com os transtornos neuropsiquiátricos nas fases gestacional e pós-gestacional.

O trabalho está dividido em três partes: a primeira referente ao projeto, intitulado “Avaliação do metabolismo tireoidiano durante o ciclo gravídico-puerperal em gestantes deprimidas da zona urbana de Pelotas-RS”; a segunda referente aos artigos resultantes do projeto e a terceira parte diz respeito às considerações finais/conclusão.

A primeira parte – Projeto qualificado – está subdividida em Identificação, Objetivos e Hipóteses, Revisão de Literatura, Método, Cronograma, Orçamento, Apêndices e Anexos utilizados para o projeto. O projeto inicial não foi modificado.

A segunda parte – Capítulos – está dividida nos dois artigos, sendo o primeiro resultante do projeto qualificado e o segundo resultante do projeto central, intitulado “Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar.”. O primeiro artigo é intitulado “*Postpartum depression in maternal thyroidal changes*”, e o segundo artigo intitula-se “*Can be glutathione a biomarker for suicide risk?*”. Em relação ao Capítulo 2, nossa pretensão era avaliar, aos 90 dias após o parto, em uma coorte de base populacional de mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas-RS, a associação entre as alterações no metabolismo da tireoide (anti-TPO, TSH, T3 livre e T4 livre) e o desenvolvimento de DPP, este estudo não pôde ser desenvolvido devido à falta de recursos humanos, materiais e financeiros frente à Pandemia por Covid-19 do período em nosso País. No entanto, optamos por realizar um estudo transversal na mesma coorte de mulheres no ciclo gravídico-puerperal citada anteriormente, aonde avaliamos os níveis séricos da GSH em mulheres com risco de suicídio e verificamos a associação direta da glutatona com o comportamento suicida.

A terceira parte – Considerações finais/conclusão – responde às hipóteses elaboradas no projeto de acordo com os resultados alcançados e uma síntese do trabalho. Desta forma, busca-se responder os objetivos do estudo na tentativa de um melhor entendimento deste tema.

PARTE I – PROJETO

1.IDENTIFICAÇÃO

9.7 Título: Avaliação do metabolismo tireoidiano durante o ciclo gravídico-puerperal em gestantes deprimidas da zona urbana de Pelotas-RS

1.2 Doutoranda: Paula Michele da Silva Schmidt

1.3 Orientador: Prof. Dr. Adriano Martimbianco de Assis

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Doutorado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Neurociências

1.7 Data: 12 de março de 2021

2. INTRODUÇÃO

O período pós-parto, considerado uma das vivências mais complexas da experiência humana (BROCKINGTON, 2004), caracteriza-se por uma vulnerabilidade emocional que, associada às mudanças fisiológicas, psicológicas, sociais e culturais propicia o aparecimento de transtornos mentais maternos.

A depressão, um dos transtornos mentais mais frequentes após o parto, é considerada sério e atual problema de saúde, pela sua alta prevalência e pelo impacto negativo que exerce tanto na saúde da mãe quanto no desenvolvimento de seu filho (MORAES *et al.*, 2006). A Depressão Pós-Parto (DPP) é definida como transtorno de humor, que geralmente, se manifesta nas primeiras quatro semanas após o parto, e habitualmente, alcança sua intensidade máxima nos seis primeiros meses após o parto.

Estudos epidemiológicos sobre depressão pós-parto sugerem uma multiplicidade de fatores de risco envolvidos na sua gênese, entre os quais estão as endocrinopatias (BECK, 2001; BOSWELL, ANFINSON e NEMEROFF, 1997). Das doenças endócrinas, as alterações tireoidianas são as que mais têm sido pesquisadas no sentido de se identificar associação à depressão pós-parto.

Vários estudos têm sugerido que pode existir uma associação entre anticorpos da tireoide e depressão em amostras de população geral (CARTA *et al.*, 2004; DEGNER *et al.*, 2015 ; POP *et al.*, 1998 ; VAN DE VER *et al.*, 2012) e que durante a gestação e no período pós parto os níveis destes anticorpos estariam associados à sintomas depressivos (MAUREEN, GROER e VAUGHAN, 2016).

Entretanto, a relação entre disfunção tireoidiana, anticorpos tireoidianos, e depressão durante a gravidez e pós-parto ainda não pode ser considerada consistente (MCCOY *et al.*, 2008; ABALOVICH *et al.*, 2007; KUIJPENS *et al.*, 2001). Assim, o

presente trabalho tem como objetivo avaliar o potencial das alterações tireoidianas na previsão da depressão pós-parto.

3. OBJETIVOS

3.1 Artigo 1

3.1.1 *Objetivo Geral*

Realizar uma revisão sistemática da literatura para verificar se alterações da tireoide podem prever risco para o desenvolvimento de DPP em gestantes e/ou puérperas.

3.1.2 *Objetivos Específicos*

- Realizar uma revisão sistemática dos estudos nacionais e internacionais sobre a presença de alterações tireoidianas no ciclo gravídico-puerperal de mulheres com depressão pós-parto (DPP).

3.2 Artigo 2

3.2.1 *Objetivo Geral*

Verificar aos 90 dias após o parto, em uma coorte de base populacional de mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas-RS, a associação entre alterações no metabolismo da tireoide (anti-TPO, TSH, T3 livre e T4 livre) e o desenvolvimento de Depressão Pós-Parto (DPP).

3.2.2 *Objetivos Específicos*

- Verificar se os níveis séricos dos Anticorpos anti-TPO possuem associação estatisticamente significativa com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto;

- Verificar se os níveis séricos do hormônio Tireoestimulante (TSH) possuem associação estatisticamente significativa com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto;
- Verificar se os níveis séricos do hormônio Triiodotironina (T3 livre) possuem associação estatisticamente significativa com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto; e
- Verificar se os níveis séricos do hormônio Tiroxina (T4 livre) possuem associação estatisticamente significativa com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto.

4. HIPÓTESES

4.1 Hipóteses do Artigo 1

- Após revisão sistemática de literatura nacional e internacional, será verificada que alterações da tireoide podem predizer risco para o desenvolvimento de DPP em puérperas.

4.2 Hipóteses do Artigo 2

- Será verificada associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos dos Anticorpos anti-TPO com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto;
- Será verificada associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos do hormônio Tireoestimulante (TSH) com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto;

- Será verificada associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos do hormônio Triiodotironina (T3 livre) com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto; e
- Será verificada associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos do hormônio Tiroxina (T4 livre) com a DPP em mulheres da região de Pelotas-RS, aos 90 dias após o parto.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1. Conhecendo a Depressão Pós-Parto

A depressão pós-parto, por não diferir qualitativamente da depressão que ocorre em outras fases da vida (O'HARA e ZEKOSKI, 1988), durante muitos anos não foi considerada entidade clínica psiquiátrica distinta. Somente em 1994 a Associação Psiquiátrica Americana (APA) reconheceu a DPP como um grupo específico de transtorno do humor, incluindo-a no “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM)” e definindo-a como a depressão que tem início nas quatro primeiras semanas após o término da gestação, com duração de pelo menos duas semanas e que apresenta no mínimo cinco dos seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, mudanças do apetite ou peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimento de culpa ou inutilidade, capacidade diminuída de concentração, raciocínio ou indecisão, e pensamentos recorrentes de morte (APA, 2000; SUSMAN, 1996).

Segundo Higuti e Capocci (2003) os transtornos mentais no pós-parto incluem a DPP, e podem ser iniciados ou precipitados pelo parto e se diferenciam entre si pela gravidade. Estão divididos em: tristeza pós-parto, psicose pós-parto e depressão pós-

parto. A tristeza pós-parto são alterações transitórias e autolimitadas do estado mental materno no puerpério imediato e ocorrem durante os dez primeiros dias após parto. Os sentimentos mais frequentes são: choro fácil, irritabilidade, flutuações do humor, tristeza, fadiga, dificuldade de concentração, insônia e ansiedade. Estudos mostram que esse quadro é considerado normal e essencial para alívio da ansiedade após o parto, por tratar-se de uma forma leve e de prognóstico benigno. A psicose pós-parto, é considerado o mais grave e dramático transtorno psiquiátrico do pós-parto, ocorre em cerca de um a dois partos a cada mil partos. Tem início nas três primeiras semanas de puerpério. A sintomatologia é inicialmente aguda, ocorrendo além do quadro depressivo, crises psicóticas. Já a Depressão pós-parto (DPP), é caracterizada por apresentar quadros depressivos não psicóticos e que muitas vezes por terem o início menos agressivo podem não ser diagnosticada e ser até ignorada pelos profissionais da saúde. Como citam diversos autores, têm uma alta incidência, afetando de 10% a 15% das mulheres em geral (HIGUTI *et al.*, 2003).

Outros estudos relatam que a depressão em até 12 meses após o parto ocorre a uma taxa de 9 a 22% (VESGA-LOPEZ *et al.*, 2008 ; GAVIN *et al.*, 2005 ; WISNER *et al.*, 2013) e se não for tratada, a depressão no periparto está associada a resultados negativos para mães (BROCKINGTON *et al.*, 2017), sendo estes o aumento do risco de fumar, o abuso de substâncias, a má nutrição, o conflito conjugal, e subsequente recorrência da depressão (LE STRAT *et al.*, 2011 ; STEWART e VIGOD, 2016). Para a prole, os resultados negativos incluem o parto prematuro, o crescimento fetal pobre, baixo peso ao nascer, atenção desregulada e excitação (que pode progredir para déficit de atenção e hiperatividade), funcionamento adaptativo prejudicado e ansiedade, diminuição da capacidade cognitiva, e tensão elevada na adolescência (MUZIK *et al.*, 2009 ; GROTE

et al., 2010 ; BERNARD-BONNIN 2009; CIESIELSKI *et al.*, 2015; HALLIGAN *et al.*, 2007; BARRY *et al.*, 2015).

Além do citado acima, a depressão durante a gravidez, no período pré-natal, tem sido associada a taxas elevadas de complicações obstétricas (GROTE *et al.*, 2010), assim como ao vínculo mãe-filho deficiente (MOEHLER *et al.*, 2006; O ‘ HIGGINS *et al.*, 2013) e aumento dos níveis de problemas emocionais e cognitivos na prole tanto durante a infância quanto na adolescência (HAY *et al.*, 2008; KORHONEN *et al.*, 2014; MURRAY *et al.*, 2010; VERBEEK *et al.*, 2012).

Conforme Weissman e colaboradores (2006), o tratamento da depressão materna leva a uma diminuição na psicopatologia criança. Claramente, a prevalência de depressão no periparto, suas baixas taxas de reconhecimento e tratamento, e as suas duradouras consequências deletérias para as mães e as crianças, mostram que o entendimento da fisiopatologia e tratamento desta condição é essencial para a saúde pública.

Estudos epidemiológicos sobre depressão pós-parto sugerem uma multiplicidade de fatores de risco envolvidos na sua gênese, entre os quais estão as endocrinopatias (BECK, 2001; BOSWELL, ANFINSON e NEMEROFF, 1997).

O sistema endócrino é constituído por glândulas localizadas em todo o corpo, que secretam hormônios que são transportados no sangue. A disfunção de qualquer uma destas glândulas irá produzir graves problemas sistêmicos, ou seja, as doenças endócrinas. Dentre estas, as mais frequentes na gravidez são a diabetes (gestacional e prévia à gravidez) e a patologia tiroideia (COSTA, *et al.* 2004).

5.2. Alterações tiroideanas no ciclo gravídico-puerperal

Entre as endocrinopatias, destacam-se as alterações tireoidianas que podem ocorrer até 12 meses após o parto (STAGNARO-GREEN, 2004), principalmente na forma de tireoidite autoimune, precipitadas por alterações imunológicas do puerpério

presentes em 5 a 9% da população feminina (HALL, 1995), cuja forma clínica clássica se caracteriza por uma fase tireotóxica inicial (segundo ao quarto mês), seguida pela fase hipotireoidea (quarto ao oitavo mês), com posterior retorno ao estado eutireoidiano. Das doenças endócrinas, as alterações tireoidianas são as que mais têm sido pesquisadas no sentido de se identificar associação à depressão pós-parto (STAGNARO-GREEN, 2004).

No pós-parto, o anticorpo anti-TPO é considerado como o principal marcador da Tireoidite Pós-Parto (TPP). A TPP é uma disfunção causada pela destruição auto-imune da tireóide, acometendo aproximadamente 5 a 10% das mulheres no primeiro ano de pós-parto, caracterizado por transitório hipertireoidismo, hipotireoidismo ou ambos, sendo que aproximadamente 25 a 30% podem desenvolver hipotireoidismo permanente (Costa *et al.*, 2004).

Curiosamente, as taxas de prevalência de depressão pós-parto autorreferidas de mulheres com um *status* anti-TPO positivo mostraram um padrão semelhante ao curso típico do anti-TPO no pós-parto (Feldt-Rasmussen *et al.*, 1990; Fung *et al.*, 1988; Jansson *et al.*, 1984; Stagnaro-Green *et al.*, 1992): níveis particularmente elevados durante o início do pós-parto (quatro meses) e uma diminuição subsequente (mas ainda acima do limiar) até um ano pós-parto.

Vários estudos mostraram uma associação entre o estado positivo do anticorpo da tireóide e os distúrbios do humor com um alta prevalência de anticorpos anti-TPO entre pacientes com transtornos bipolares e unipolares (CARTA *et al.*, 2004).

Durante a gravidez, o sistema imunológico materno sofre muitas mudanças para acomodar para o desenvolvimento do feto (ZENCLUSSEN, 2013) e tenta retornar ao seu estado pré-gravidez no período pós-parto. Estas modificações incluem alterações na produção de auto-anticorpos que têm como alvo antígenos da tireoide, tais como a peroxidase da tireoide (anti-TPO) (GLINOER *et al.*, 1994 ; STAGNARO-GREEN *et al.*,

1992). O anti-TPO é o tipo mais comum de auto-anticorpos da 26osible encontrado em indivíduos eutireoideos e está associado a várias formas de disfunção da tireoide (HOLLOWELL *et al.*, 2002; VANDERPUMP *et al.*, 1995).

A prevalência de anti-TPO ou anti-TG em um estado eutireoidiano em gestantes e mulheres com depressão pós-parto (DPP) variam de 10-20% (STAGNARO-GREEN *et al.*, 2011) e 10-15% (GAYNES *et al.*, 2005), respectivamente. Nas últimas décadas, estudos clínicos centraram-se na associação entre anti-TPO e depressão. Destes, vários observaram que os anti-TPO está ligada à depressão (POP *et al.*, 1998; CARTA *et al.*, 2004; OTT *et al.*, 2011; WATT *et al.*, 2012), e o anti-TPO passou a ser considerado um marcador de vulnerabilidade à depressão (VAN DE VEN *et al.*, 2012). No entanto, estudos recentes chegaram à conclusão: que não houve associação entre anti-TPO e sintomas depressivos (DELITALA *et al.*, 2016) e que o anti-TPO poderia não prever a DPP (ALBACAR *et al.*, 2010).

Assim, a relação entre disfunção tireoidiana, anticorpos tireoidianos, e depressão durante a gravidez e pós-parto não é consistente (MCCOY *et al.*, 2008; ABALOVICH *et al.*, 2007; KUIJPENS *et al.*, 2001). Até 10% das mulheres grávidas eutireoidianas e 12% dos pacientes eutireoidianos pós-parto terão anticorpos anti-TPO elevados (BUNEVICIUS *et al.*, 2009).

Harris e colaboradores (1992) acompanharam 110 pacientes no pós-parto com anticorpos tireoidianos positivos e 132 com anticorpos negativos para tireoide. Eles mostraram que 47% das pacientes com anticorpos tireoideos positivos e 32% daquelas com anticorpos negativos teve depressão pós-parto independentemente se o paciente desenvolveu disfunção tireoidiana pós-parto. Além disso, a prevalência de anticorpos tiroidianos foi de 16% em pacientes com depressão em comparação com 9% em pacientes sem depressão (HARRIS *et al.*, 1992).

Kuijpers e colaboradores (2001), ao acompanharem 310 mulheres prospectivamente durante a gravidez e pós-parto, descobriram que a presença de anticorpos anti-TPO em 12 semanas durante a gravidez esteve associada à depressão pós-parto quando avaliada em 4 e 12 semanas pós-parto. McCoy et al. (2008) também relataram que mulheres, nas 4 semanas após o parto, possuem níveis elevados de anticorpos anti-TPO e de TSH associados com depressão ou sintomas disfóricos, sugerindo que níveis elevados de anti-TPO e TSH podem predispor as mulheres à depressão pós-parto.

A determinação de anticorpos anti-TPO é importante na identificação de tireoidite de Hashimoto como a etiologia do hipotireoidismo, além de ser um marcador de risco das pacientes que podem desenvolver a doença durante a gravidez ou disfunção tireoidiana pós-parto (COSTA *et al.*, 2004). Tem sido relatada também a associação de anti-TPO a um risco aumentado de aborto espontâneo em aproximadamente 17% de gestantes, quando comparado com 8,4% em mulheres com anticorpos negativos (LAZARUS, 1999; GLINOER 2003).

Estudos mostram que a presença de anticorpos anti-TPO em gestantes eutireoidianas e no pós-parto as mulheres aumentam a possibilidade de humor disfórico negativo, especialmente sintomas depressivos que não podem ser explicados por estresse ou fatores demográficos. Em mulheres grávidas, Maureen, Groer e Vaughan (2016), encontraram mais depressão clínica e maiores pontuações de sintomas de depressão em mulheres que eram positivas para anti-TPO, sendo que o mesmo padrão continuou após o parto.

Além disso, as descobertas suportam uma relação entre humor disfórico e o nível de anticorpos anti-TPO no período perinatal. A disforia não é por si só um problema clínico, mas certamente, leva a problemas de qualidade de vida e de relacionamento e

precisa ser considerada. A relação entre positividade de anti-TPO (e doença autoimune em geral) e depressão pode ser bidirecional. Indivíduos com doença autoimune são mais propensos a se tornarem deprimidos, e indivíduos deprimidos provavelmente tenham estado imunológico alterado (PITYCHOUTIS e PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010).

Tem sido hipotetizado que a depressão pode ter origem autoimune (CHEN *et al.*, 2011). Depressão e doença autoimune são muito mais comuns em mulheres que em homens e os hormônios reprodutivos podem ter alguma relação com isto. No entanto, são necessárias mais pesquisas sobre mecanismos fisiopatológicos, em que anticorpos antitireoidianos, em particular, sejam avaliados quanto ao risco de disforia, e até depressão clínica, já que o humor disfórico em as mulheres anti-TPO positivo não esteve associado a maiores níveis de estresse (MAUREEN, GROER e VAUGHAN, 2016).

Atualmente, o nível sanguíneo do anticorpo anti-TPO não é rotineiramente medido durante a gravidez, embora Maureen, Groer e Vaughan (2016) sugiram que o risco de depressão perinatal e os sintomas depressivos são aumentados pela positividade do anti-TPO. Portanto, disforia e depressão pós-parto poderiam não só serem previstos, mas realmente impedidos através da determinação do nível do anticorpo anti-TPO de rotina.

5.3.Revisão Sistemática

Vários estudos mostraram uma associação entre o estado positivo do anticorpo tireoperoxidase e os distúrbios do humor com um alta prevalência de anticorpos anti-TPO positivo entre pacientes com transtornos bipolares e unipolares (CARTA *et al.*, 2004). Porém, esta associação entre o anticorpo positivo da tireoide e a depressão pós-parto não foi replicada em outros estudos, (ABALOVICH *et al.*, 2007; BAUER *et al.*, 2008) e estes concluíram não haver provas suficientes para confirmam uma associação entre depressão

pós-parto e tireoidite pós-parto ou positividade de anticorpos anti-TPO (em mulheres eutireoidianas que não desenvolveram tireoidite pós-parto).

A revisão sistemática de literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Scopus e Lilacs, conforme a Figura 1.

Databases	MesH term and entry terms
PubMed	(“ <i>Depression, Postpartum</i> ”[MeSH Terms] OR “ <i>Perinatal Depression</i> ”[Title/Abstract]) AND (“ <i>Thyroid Hormones</i> ”[MeSH Terms] OR “ <i>TPO protein, human</i> ”[MeSH Terms] OR “ <i>Hypothyroidism</i> ”[MeSH Terms] OR “ <i>Thyroid Peroxidase Antibody</i> ”[Title/Abstract] OR “ <i>Thyroid Disfuction</i> ”[Title/Abstract] OR “ <i>Hyperthyroidism</i> ”[MeSH Terms]) AND (“ <i>Neutrofic Factor</i> ”[Title/Abstract]).
Scielo	(“ <i>Postpartum Depression</i> ”) OR (“ <i>Perinatal Depression</i> ”) AND (“ <i>Thyroid Peroxidase Antibody</i> ”) OR (“ <i>Thyroid Disfuction</i> ”).
Scopus	“ <i>thyroid disfuction</i> ” OR “ <i>thyroid hormones</i> ” OR “ <i>TPO protein, human</i> ” OR “ <i>thyroidperoxidase antibody</i> ”, “ <i>hypothyroidism</i> ” AND “ <i>hyperthyroidism</i> ” “ <i>depression, postpartum</i> ” AND “ <i>perinatal depression</i> ”.
Lilacs	tw☹️“ <i>Thyroid Disfuction</i> ” OR tw:” <i>Thyroid Peroxidase Antibody</i> ”) AND (tw:” <i>Postpartum Depression</i> ” OR tw:” <i>Perinatal Depression</i> ”).

Figura 1. Quadro de descrição da busca avançada nas bases de dados.

Fonte: elaboração do autor.

Como descritores da exposição (DPP) foram usados os termos “*depression, postpartum*” e “*perinatal depression*”. Foi utilizado como filtro o limite para a data de publicação de 10 anos (de 2009 a 2019). Para o desfecho (alterações tireoidianas) foram usados os termos “*thyroid disfuction*”, “*thyroid hormones*”, “*TPO protein, human*”, “*thyroid peroxidase antibody*”, “*hypothyroidism*” e “*hyperthyroidism*”. Os resultados da busca avançadas são apresentados na Figura 2.

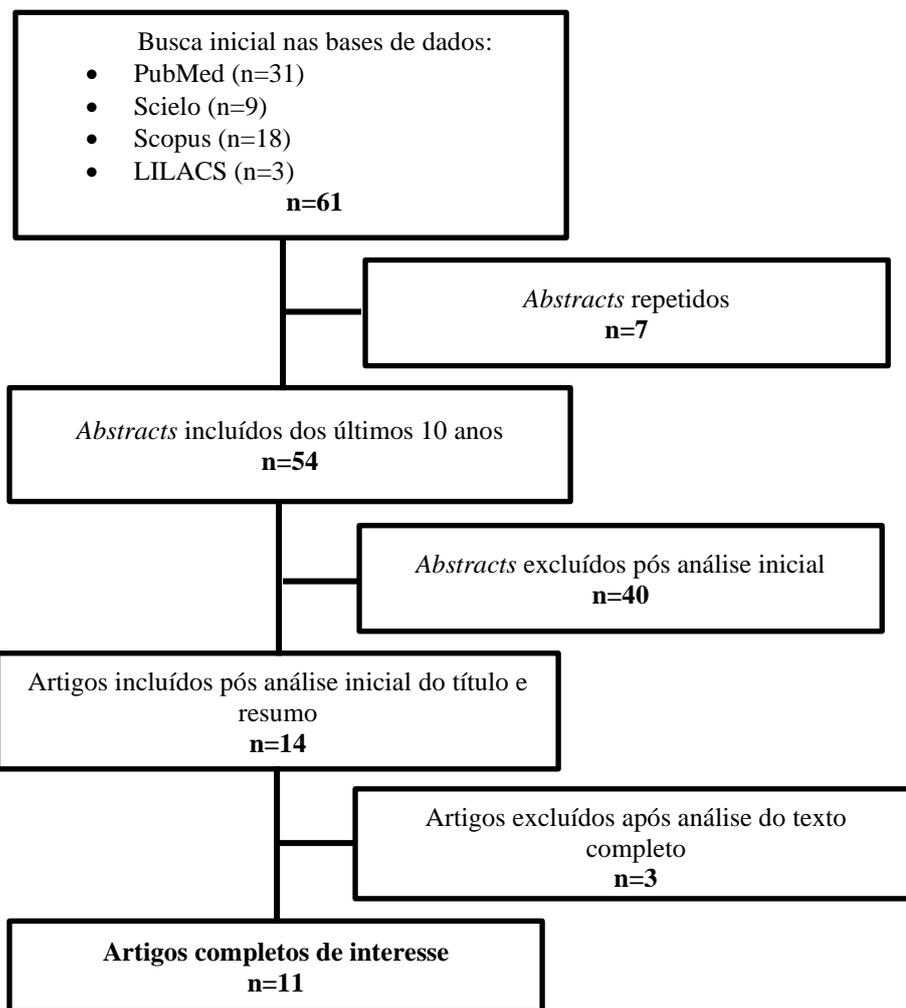


Figura 2. Fluxo de análise de *abstracts* e artigos completos selecionados nas bases de dados PubMed e LILACS (15 de julho de 2019).

Fonte: elaboração do autor.

A partir desta revisão de literatura que teve como objetivo verificar a relação entre as alterações tireoidianas maternas e a depressão pós-parto, apresentada em tabela-resumo no quadro do ANEXO A, observou-se que os estudos atuais com o tema são escassos e contraditórios, mas para alguns autores o estado de anticorpos tireoperoxidase passou a ser considerado um marcador de vulnerabilidade à depressão.

Ruschi e colaboradores (2009), afim de verificar a prevalência de depressão pós-parto e sua correlação com alterações tireoidianas maternas realizaram dosagens séricas dos hormônios TSH, T4 livre e anti-TPO de 292 mulheres entre 31 e 180 dias após o parto da cidade de Vitória/ES no Brasil. Neste estudo, 39,4% das mulheres foram consideradas deprimidas. A prevalência de DDP no grupo com alterações tireoidianas foi de 36% e no grupo sem alterações tireoidianas foi de 40%, não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de depressão entre as pacientes com e sem alteração tireoidiana. Portanto, a frequência de DPP foi elevada, não sendo observada associação entre depressão pós-parto e alterações tireoidianas.

Em uma meta-análise com baixa heterogeneidade conduzida com estudos de base populacional mostrou que o T4 livre foi positivamente correlacionado com humor deprimido, enquanto o TSH foi negativamente associado com deprimido humor (Williams *et al.*, 2009).

Lambrinouadaki e colaboradores. (2010) investigaram se a função tireoidiana dentro da faixa normal afeta a incidência de distúrbios do humor no pós-parto. T4 livre, T3 livre e concentrações de TSH, bem como anticorpos para antitireoglobulina (anti-TG) e anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) foram medidos na admissão até o quarto dia pós-parto. O estado psicológico das participantes foi avaliado usando versões gregas de dois questionários validados: *Postpartum Blues Questionnaire* (PBQ), preenchido na admissão e nos dias 1 a 4 pós-parto; e *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), preenchida no dia 4 e às 6 semanas pós-parto. O estudo foi realizado com 57 mulheres nativas gregas com uma idade gestacional de 35 a 38 semanas. Os achados indicaram associação entre a ocorrência de distúrbios do humor pós-parto e função tireoidiana pré-natal. Dentro dos limites normais, níveis mais baixos de T3 livre sérico e T4 livre

estiveram associados ao aumento da incidência de perturbações do humor na primeira semana pós-parto.

Já Albarcar e colaboradores (2010) não observaram nenhuma associação entre a função tireoidiana e a DPP. Avaliaram se a função tireoidiana imediatamente após o parto pode prever a depressão no pós-parto às 8 semanas e 32 semanas. T4 livre, TSH, anti-TPO e a PCR foram analisados 48h após o parto. Os sintomas depressivos foram avaliados pela EPDS, administrada no início do estudo (24 a 48 horas após o parto), 8 semanas e 32 semanas após o parto. Todas as mulheres que marcaram 9/10 no EPDS às 8 semanas e 32 semanas pós-parto foram definidas como casos prováveis de depressão maior. Este estudo analisou 1053 mulheres de origem familiar espanhola no pós-parto e sem história prévia de depressão. Entre as 1053 mulheres, 8,3% estavam deprimidas. Embora 14,4% apresentassem níveis elevados de anti-TPO e concentrações de TSH levemente elevadas com T4 livre normal, não foi encontrada nenhuma associação entre a função tireoidiana e a DPP. Outro achado é que a disfunção tireoidiana não foi associada com concentrações de PCR que estavam fora dos níveis normais. Embora a função tireoidiana não estivesse associada à DPP, quando toda a população do estudo foi considerada, observou-se que as mulheres com anti-TPO positivo tiveram um risco aumentado de hipotireoidismo. Concluiu-se que a função tireoidiana às 48 h após o parto não prediz o risco de DPP. Pode ser, no entanto, que a positividade da anti-TPO observada piora a função tireoidiana e que posteriormente a positividade de anti-TPO pode estar associada com a DPP, sendo necessárias investigações adicionais em múltiplos intervalos pós-parto.

De acordo com Bergink e colaboradores (2011), mulheres com psicose pós-parto têm maior risco não só de Doença Tireoidiana Autoimune Pós-Parto/*Postpartum Autoimmune Thyroid Disease* (AITD), mas também de falência clínica da tireoide. Este

estudo implicou a função tireoidiana como um desfecho clínico importante em pacientes com psicose pós-parto. Além disso, a AITD representa um fator etiológico potencialmente forte para o desenvolvimento de psicose pós-parto. Portanto, a triagem para anticorpos anti-tireoperoxidase é necessária em mulheres com psicose pós-parto. Para este estudo, as amostras de sangue foram obtidas às 4 semanas e 9 meses após o parto. Foram selecionadas 31 mulheres primíparas sem história psiquiátrica com diagnóstico de psicose pós-parto, através da Entrevista Clínica Estrutural para o DSM-IV (SCID- *Structured Clinical Interview for DSM-IV*), todas exigindo o especificador “com início pós-parto (44 semanas após o parto). Às 4 semanas pós-parto e antes do início da terapia estabilizadora do humor, 19% das mulheres com psicose pós-parto tiveram AITD comparado com apenas 5% no grupo controle. A prevalência aos 9 meses de AITD foi significativamente maior em mulheres com psicose pós-parto (29%) em comparação com controles. Além disso, a disfunção clínica tireoidiana ocorreu em 19% dos pacientes em comparação com apenas 3% dos controles. Observou-se que pacientes com psicose pós-parto tiveram taxa significativamente maior de progressão de AITD subclínica para disfunção clínica da tireoide. Especificamente, dos pacientes com AITD, no seguimento de 9 meses, 67% tinham disfunção tireoidiana comparado com apenas 20% do grupo controle.

Para Le Donne, Settineri e Benvenga (2012), o risco de DPP e a alexitimia está diretamente associado à autoimunidade tireoidiana. Neste estudo foram selecionadas 74 mulheres italianas caucasianas aos 3 dias pós-parto. Os alexitimícticos tiveram T4 mais baixo, T3 mais alto, menor T4livre: T3livre e níveis de anti-TPO e anti-TGT insignificamente mais altos. Apenas anti-TPO e anti-TG foram significativamente maiores em mulheres com risco para DPP, mas apenas nos valores de corte da EPDS de 13 ou 14. A Escala de Alexithymia de Toronto (TAS-*Toronto Alexithymia Scale*)

mostrou-se diretamente correlacionado com anti-TPO e T3 livre, e inversamente com a relação T4livre:T3livre, enquanto a EPDS se correlacionou apenas com o anti-TPO. Comparando mulheres em risco de depressão, mas não-alexitymics ou mulheres alexitímicos, com mulheres normais em todas as escalas, a primeira apresentou menor T3 e maior T4livre:T3livre, enquanto o último grupo tinha menor T4 livre e relação T4livre:T3livre.

O risco de depressão pós-parto e alexitimia teve uma correlação significativa com anti-TPO positivo, sugerindo que estes transtornos de humor podem ter consequências neurocomportamentais de um ataque auto-imune (por causa da circulação anti-TPO no CSF e a sua possível reação cruzada com auto-antígenos cerebrais) (LE DONNE, SETTINERI e BENVENGA, 2012).

Groer e Vaughan (2013) examinaram o humor disfórico em mulheres que tiveram o teste positivo para anticorpos anti-TPO durante a gravidez e no pós-parto. Durante a gestação e no período pós-parto, foram aplicados a Escala de Stress Percebido (*PSS-Perceived Stress Scale*) e o Questionário de Perfil dos Estados de Humor (*POMS – Profile of Mood States*). As participantes foram rastreadas para anti-TPO positivo, sendo que 63 foram consideradas anti-TPO positivo e eutireoideas. Destas, 47 mulheres aceitaram continuar o acompanhamento durante os 6 meses pós-parto. As mulheres foram visitadas mensalmente durante 6 meses. As gestantes com anti-TPO positivo tiveram significativamente mais sintomas depressivos e eram mais propensas a pontuação mais alta do que 20 na subescala de depressão da Escala POMS do que as mulheres anti-TPO negativo. As mulheres anti-TPO positivo tiveram significativamente maiores escores para depressão, raiva e escores totais de perturbação do humor no pós-parto do que as mulheres anti-TPO negativo, independentemente do desenvolvimento de tireoidite pós-parto. Os resultados deste estudo sugerem que a presença de anti-TPO positivo em gestantes e

puérperas eutireoidianas aumenta a possibilidade de humor disfórico negativo, e especialmente de sintomas depressivos que não podem ser explicadas por estresse ou fatores demográficos.

O estudo de Sylvén e colaboradores (2013) sugeriu uma ferramenta de triagem para identificar indivíduos em risco de desenvolver DPP ao investigar a possível associação entre a função tireoidiana no parto e o risco para sintomas depressivos em uma amostra populacional de mulheres suecas. Amostras de sangue foram coletadas durante o parto de 347 mulheres e utilizada a EPDS para avaliar os sintomas depressivos aos cinco dias, seis semanas e seis meses pós-parto. Não houve associação significativa entre os níveis de DPP e TSH em cinco dias ou seis semanas após o parto. Mas, após ajuste para contato psiquiátrico prévio, tabagismo durante a gravidez, IMC pré-gestacional e sono, o nível de TSH acima de 4,0 mU/L foi associado com risco aumentado de sintomas depressivos aos seis meses pós-parto. Assim, uma nova variável preditiva (VP) foi criada a partir dos níveis de TSH, pontuação na EPDS, IMC e contato psiquiátrico. A análise do gráfico ROC revelou capacidade preditiva significativa da VP para a DPP aos 6 meses pós-parto. Além disso, observou-se que para um corte de 6,33 da VP, a sensibilidade e especificidade foram de 76,2% e 69,4%, respectivamente.

Falah-Hassani e colaboradores (2015) acreditam que a DPP ocorre dentro de 4-6 semanas após o parto e pode durar vários meses ou até um ano. A prevalência de DPP em quatro semanas após o parto pode ser mais precisa do que em três dias após o parto. Assim, a depressão no início do período pós-parto pode ser transitória, mas as mães que não estão deprimidas no período inicial devem continuar com o acompanhamento.

Em 2016, por Pedersen e colaboradores, evidenciou-se que menores concentrações no final da gestação de uma variável endócrina sensível ao estrogênio, a globulina ligadora de tireoide (TBG), predizem a depressão sindrômica perinatal. Este

resultado é particularmente mais significativo quando existe o histórico de trauma e depressão maior. Para examinar se os índices de tireoide no início do terceiro trimestre (31-33 semanas) podem prever a depressão e a ansiedade, bem como a depressão sintomática, o sangue foi coletado para testes de tireoide, bem como para ensaio das concentrações de 17-estradiol, progesterona e TBG. Durante a visita domiciliar, as mulheres foram classificadas conforme a EPDS e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). A equipe do estudo acompanhou as mulheres usando a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), a Escala de Ansiedade de Hamilton (HRDS) e o MINI Plus modificado 5.0.0. A coorte de 199 mulheres eutireoidianas foi recrutada em uma clínica de pré-natal de saúde pública localizada na Carolina do Norte. Foram examinadas durante 4 visitas domiciliares, sendo duas durante a gravidez (31-33sem e 35-36sem) e duas no pós-parto (6 e 12sem). Quando analisados isoladamente, os níveis de T4 livre foram um preditor menos forte, mas ainda significativo de depressão e ansiedade, enquanto os níveis de TBG foi um preditor significativo ou quase significativo da maioria das classificações. T4 total, TBG e histórico de trauma foram preditores individuais significativos de depressão sintomática durante o período do estudo em modelos com um único preditor. Nos modelos que combinam cada um com histórico de trauma e depressão maior, o T4 livre e o TBG não se mostraram significativamente preditivos de depressão ou ansiedade, e o T4 livre também não foi um preditor significativo de depressão sintomática. No entanto, no modelo combinado, a TBG foi um preditor particularmente forte de depressão sintomática perinatal e a história de trauma também foi significativa.

Zhou e colaboradores (2017) verificaram que camundongos imunizados com anticorpos anti-TPO exibiram comportamentos depressivos que foram acompanhados por uma menor expressão de BDNF e 5-HT, mas nenhuma mudança na concentração de T4

no córtex pré-frontal. Juntos, esses achados sugerem que a elevação de anti-TPO pode aumentar o risco de DPP subsequente e diminuir a concentração de BDNF e 5-HT no córtex pré-frontal.

Para investigar a associação entre o *status* de anticorpos anti-TPO durante a gestação e o surgimento da DPP, Wesseloo e colaboradores (2018), realizaram dosagens de sangue entre 10 e 12 semanas de gestação e incluíram anti-TPO, TSH e T4 livre. A sintomatologia depressiva foi avaliada durante cada trimestre e em quatro momentos pós-parto (6 semanas, 4 meses, 8 meses e 12 meses). Este foi um estudo de coorte prospectivo (n = 1075) com acompanhamento durante a gravidez até um ano pós-parto. A incidência cumulativa de depressão de primeiro episódio no primeiro ano pós-parto foi de 6,3%. Um estado anti-TPO positivo foi associado a um aumento do risco de autorrelato de depressão de início único aos quatro meses pós-parto, mas não em outros pontos do tempo pós-parto. A prevalência de DPP diminuiu após quatro meses do pós-parto no grupo anti-TPO positivo, mas permaneceu constante no grupo negativo. A associação entre o estado de anti-TPO e a depressão de início único autorreferida às 6 semanas, 8 meses e 12 meses após o parto não foi significativa. Após um pico de depressão pós-parto autorreferida aos quatro meses pós-parto entre mulheres com um anti-TPO positivo, as taxas de prevalência de depressão pós-parto diminuíram linearmente de 5,8% para 0,8% em 12 meses após o parto. Mulheres com aumento de anti-TPO durante a gestação têm maior risco de autorrelato do primeiro episódio de depressão. O padrão longitudinal do autorrelato no pós-parto de depressão no grupo positivo anti-TPO foi semelhante ao curso típico de anti-TPO no pós-parto. Isso sugere sobreposição na etiologia da DPP e disfunção tiroideana autoimune. Os autores concluíram que a função tiroideia deve ser avaliada em mulheres com DPP.

Zhang e colaboradores (2019) para investigar a relação entre a TSH materna no final da gravidez e a ocorrência de DPP, realizaram dosagem sérica do TSH e T4 livre aos três dias (3d) e as quatro semanas (4s) pós-parto. Participaram do estudo 96 gestantes recrutadas de um único hospital da China. A incidência de depressão aos 3d e 4s foram de 14,58% e 7,29%, respectivamente. Não houve diferença significativa na ocorrência de DPP entre os grupos $TSH > 2,5$ mUI/L e $TSH \leq 2,5$ mUI/L. Os níveis de TSH e T4 livre não se correlacionaram significativamente com a EPDS aos 3d nem com a EPDS às 4s. A incidência de DPP diminuiu em 4s. Na avaliação de acompanhamento da EPDS, descobrimos que 10 dos 14 indivíduos que foram inicialmente diagnosticados com DPP se recuperaram espontaneamente. Isso mostra que $TSH > 2,5$ com altos escores na EPDS em 3d após o parto não deve ser uma indicação para o uso profilático de medicação hormonal da tireóide. O nível pré-natal de TSH não pode prever a ocorrência de DPP, assim como, a depressão e $TSH > 2,5$ em três dias pós-parto não devem ser uma indicação para uso profilático de medicação hormonal de tireoide.

Após análise destes resultados percebe-se que a associação entre anticorpos anti-TPO e a DPP foi previamente examinada com resultados contraditórios. No entanto, os estudos realizados são heterogêneos quanto ao tamanho do estudo, população estudada, design (prospectivo, caso – controle, transversal), escala psicométrica e medidas de anti-TPO (diferentes métodos de análise e diferentes pontos de corte). Apesar, de alguns autores, considerarem o estado de anticorpos anti-TPO positivo um possível marcador de vulnerabilidade à depressão, ainda não se pode concluir quais são os mecanismos da função tireoidiana envolvidos no ciclo gravídico-puerperal e na DPP.

6. MÉTODO

6.1 Delineamento

Será realizado um estudo caso-controle aninhado com amostragem em estágios múltiplos. Este é um delineamento no qual casos e controles são selecionados no decorrer de uma coorte pré-definida, na qual algumas informações sobre exposições e fatores de risco já se encontram disponíveis. Para cada caso, controles serão selecionados aleatoriamente de indivíduos que se encontram sob risco no momento do diagnóstico do caso, o que significa um emparelhamento pelo efeito de confusão do tempo. Para este estudo será utilizado emparelhamento de 1caso/2controles com a finalidade de controlar fatores comuns não facilmente identificáveis.

6.2 Participantes

Para a formação da coorte de base populacional de mulheres no ciclo gravídico-puerperal da zona urbana da cidade de Pelotas, o processo de amostragem foi realizado em múltiplos estágios, tendo setores censitários delimitados pelo Instituto Brasileiro de 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. Estima-se que 10% das gestantes apresentem anticorpos antitreoperoxidase positivo (NAMBIAR *et al.*, 2011), ou seja, aproximadamente 85 mulheres. Para o grupo controle, serão alocadas aproximadamente 170 mulheres das gestantes com diagnóstico negativo para a depressão.

6.2.1 Critérios de inclusão

- Estar com 90 dias após o parto;
- 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;
- Caso: Possuir Depressão Pós-Parto com pontuação no módulo A do MINI, versão plus (MINI – Plus), igual ou maior que 20 pontos;
- Caso: Possuir gravidade dos sintomas com pontuação no BDI-II igual ou maior que 13;
- Controle: Não possuir Depressão Pós-Parto e ter pontuação no módulo A do MINI, versão plus (MINI – Plus), igual ou menor que 13 pontos;
- Controle: Possuir gravidade dos sintomas com pontuação no BDI-II igual ou menor que 09.

6.2.2 Critérios de exclusão

- Ter idade fora da faixa entre 15 e 49 anos;
- Pacientes com história de natimorto ou neomorto na atual gestação;
- Histórico de doenças autoimunes (lúpus eritematoso, artrite reumatoide, *diabetes mellitus*);
- Não residir nos setores censitários pré-estabelecidos;
- Possuir histórico de depressão anteriormente à gestação;
- Estar em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico;
- Apresentar risco de suicídio;
- Fazer uso abusivo de alguma substância psicoativa;
- Possuir Transtorno de Ansiedade Generalizada;
- Não aceitar a aplicação dos instrumentos de diagnóstico e severidade de sinais e sintomas de depressão maior;
- Não aceitar a coleta de material biológico;
- Dados incompletos ou sem amostra suficiente para todas as análises.

6.3 Procedimentos e instrumentos

6.3.1 Coleta de dados

A coleta de dados do projeto central teve início em maio de 2016. A equipe de campo para esta etapa foi composta de 4 bioquímicos, 3 coletadores, 6 entrevistadores, 1 coordenador de campo e 1 coordenador geral. Estes profissionais foram previamente treinados para avaliação do desenvolvimento das crianças; entrevista com as mães; coleta de sangue (mãe); e avaliação nutricional de ambos. A avaliação está em fase de conclusão e sendo realizada na Universidade Católica de Pelotas –UCPEL, nas mães aos 90 dias após o parto foi realizada a aplicação dos instrumentos e a coleta de sangue. O projeto

maior é financiado pelo Ministério da Saúde DECIT/ CNPq /Fundação Bill e Melinda Gates/CNPq coordenado pelo Prof. Ricardo Tavares Pinheiro.

6.3.2 Grupos experimentais

Como demonstrado na Figura 3, as gestantes foram divididas em dois (2) grupos experimentais: **grupo 1**) gestantes aos 90 dias após o parto com depressão; e **grupo 2**) gestantes aos 90 dias após o parto sem depressão (controle).

A figura 3 apresenta um organograma com todas as etapas do estudo, importante ressaltar que iremos realizar as análises sanguíneas nas amostras coletadas 90 dias após o parto:

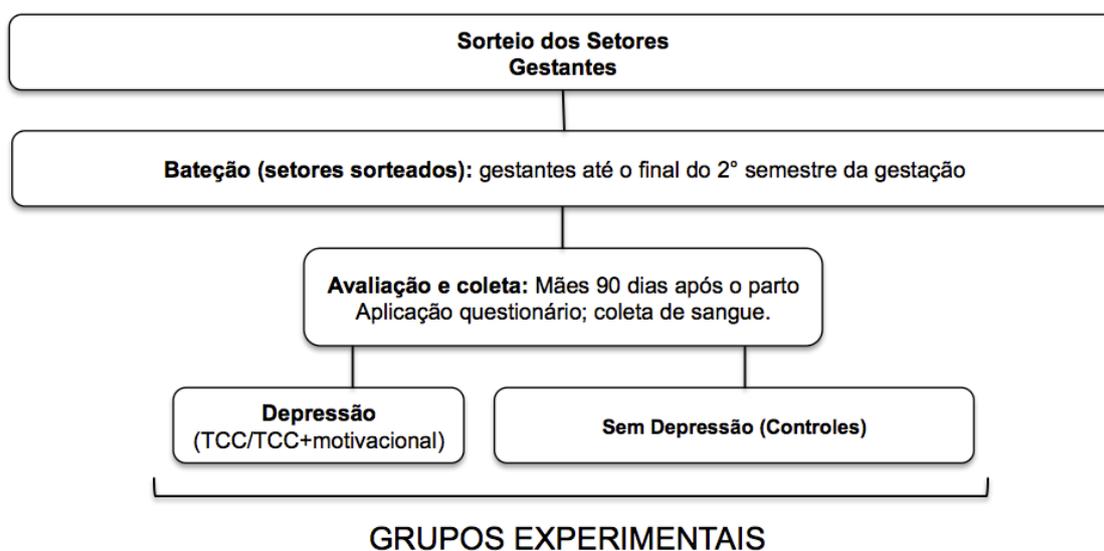


Figura 3: Organograma das etapas do estudo.

Fonte: elaboração do autor.

6.3.3 Entrevista com as mães

Para o diagnóstico da DPP foram utilizados os seguintes instrumentos: *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview* (MINI PLUS), Módulo (A) Episódio Depressivo Maior e o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) (ANEXO D).

6.3.4 Coleta e análise sanguínea

A coleta de material biológico para avaliação dos níveis séricos de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), TSH, T3 livre e T4 livre foi realizada aos 90 dias após o parto.

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 anticorpos anti-TPO, TSH, T3 livre e T4 livre será analisada nos soros coletados das gestantes participantes do projeto, nos tempos já descritos anteriormente.

As alterações tireoidianas serão definidas como: hipertireoidismo clínico (TSH baixo e T4 livre elevado, hipertireoidismo subclínico (TSH baixo e T4 livre normal), hipotireoidismo clínico (TSH alto e T4 livre baixo), hipotireoidismo subclínico (TSH elevado e T4 livre normal), anticorpos antiperoxidase positivo (níveis séricos superiores a 60 mUI/mL).

Para tal, serão dosados por ensaios de quimioluminescência, os níveis séricos dos hormônios tireoestimulantes (*TSH ADVIA Centaur, Bayer HealthCare LLC*. Valores de referência: 0.35 a 5.50 uUI/mL) e tiroxina livre (Fr T4 *ADVIA Centaur, Bayer HealthCare LLC*. Valores de referência: 0.70 a 2.00 ng/DL), e dos anticorpos antiperoxidase (*IMMULITTE 2000 anti-TPO EURO/DPC*. Valor de referência: inferior a 60 UI/mL).

Os exames laboratoriais de anticorpos antiperoxidase, TSH, T3 livre e T4 livre serão realizados em parceria com o Laboratório externo, sem ônus para o pesquisador, que em nenhum momento receberá verba para a execução das análises.

6.4 Processamento e análise de dados

Após a codificação dos instrumentos será realizada dupla entrada dos dados no programa EpiData 3.1 para testes de inconsistências na digitação. Para análise dos dados serão utilizados os programas SPSS 22.0 e STATA 13.0, com os testes estatísticos apropriados para cada objetivo do estudo. Para a comparação de variáveis contínuas com distribuição normal entre os grupos de pacientes serão utilizados o teste t de Student ou análise da variância (ANOVA), e o teste do qui-quadrado para a comparação entre variáveis normais. Para a análise da interação entre os fatores será realizado o teste do modelo linear geral. Valores de $p \leq 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos.

6.5 Aspectos éticos

O desenvolvimento deste estudo está aninhado a um projeto maior, intitulado “*Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar*”, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UCPel, sob o número de protocolo 1.729.653 (ANEXO C). Assim, seguem em anexo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para gestantes maiores (Anexo A) e menores de idade (Anexo B).

6.5.1 Riscos

Esta pesquisa apresenta risco maior que o mínimo. Os estudos caso-controle têm limitada implicação ética uma vez que não existe intervenção nem observação prospectiva de exposições de risco.

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. 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,

Qualificação do projeto								
Análise dos Dados								
Processamento dos dados								
Redação do artigo 1								
Redação do artigo 2								
Redação do artigo 3								
Defesa da Tese								

Figura 4: Quadro com o cronograma das atividades a serem desenvolvida.

8. ORÇAMENTO

Materiais e Procedimentos*	Qtd	Preço unitário	Preço Total
Material para coleta e análise do material biológico			
Material consumido (Ponteiras, Microtubo, seringas, agulhas, luvas, tubos, reagentes gerais, etc)	variável	variável	R\$ 15.000,00
Kits de Dosagem			
ELISA (ac TPO, TSH, T3, T4 livre)	10	R\$ 2.000,00	R\$ 20.000,00
TOTAL			R\$ 35.000,00

Figura 5: Orçamento de material para as análises do material biológico.

*Os custos com os procedimentos de treinamento da equipe e coleta de dados financiados pelo projeto maior “*Transtornos neuropsiquiátricos maternos no ciclo gravídico-puerperal: detecção e intervenção precoce e suas consequências na tríade familiar*”.

9. REFERÊNCIAS

- ABALOVICH, M.; AMINO, N.; BARBOUR, L. A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. S1–S47, 2007.
- ACOG. Committee Opinion. Screening for depression during and after pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstet Gynecol**, v. 115, n. 453, p. 394–395, 2010.
- ALLART-VAN, D. A. M. E.; HOSMAN, C. M.; HOOGDUIN, C. A. et al, Prevention of depression in subclinically depressed adults: follow-up effects on the ‘coping with depression’ course. **J. Affect. Disord**, v. 97, p. 219–228, 2007.
- ALBACAR, G.; SANS, T.; MARTIN-SANTOS, R.; GARCIA-ESTEVE, L.; GUILLAMAT, R.; SANJUAN, J. et al. Thyroid function 48h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, p. 738–742, 2010.
- APA. **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION**. 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4. Ed. Washington, DC.
- BARRY, T. J.; MURRAY, L.; FEARON, R. M.; MOUTSIANA, C.; COOPER, P.; GOODYER, I. M.; HERBERT, J.; HALLIGAN, S. L. Maternal postnatal depression predicts altered offspring biological stress reactivity in adulthood. **Psychoneuroendocrinology**, v. 52, p. 251–260, 2015.
- BAUER, M.; GOETZ, T.; GLENN, T. et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. **J Neuroendocrinol**, v. 20, p. 1101–1114, 2008.
- BECK, C. T. Predictors of postpartum depression. **Nurs Res**, v. 50, p. 275-285, 2001.
- BERNARD-BONNIN, A. Maternal depression and child development. **Paediatr Child Health**, v. 9, p. 575–583, 2009.
- BOSWELL, E. B.; ANFINSON, T. H.; NEMEROFF, C. B. Depression associated with endocrine disorders. In: Robertson MM, Katona CLE, editors. **Depression and physical illness**, Chichester: Wiley, p. 256-92, 1997.
- BROCKINGTON, I. Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. **World Psychiatr**, v. 3, p. 89-95, 2004.
- BROCKINGTON, I.; BUTTERWORTH, R.; GLANGEAUD-FREUDENTHAL, N. An international position paper on mother-infant (perinatal) mental health, with guidelines for clinical practice. **Arch Womens Ment Health**, v. 20, p. 113–120, 2017.

BUNEVICIUS, R.; KUSMINSKAS, L.; MICKUVIENE, N. et al. Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy. **World J Biol Psychiatry**, v. 10, p. 324-329, 2009.

CARTA, M. G.; LOVISELLI, A.; HARDOY, M. C. et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. **BMC Psychiatry**, v. 4, p. 25, 2004.

CHEN, Y.; JIANG, T.; CHEN, P.; OUYANG, J.; XU, G.; ZENG, Z.; SUN, Y. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: A novel insight from Th17 cells. **Psychiatry Research**, v. 188, n. 2, p. 224–230, 2011. Doi:10.1016/j.psychres.2010.10.029

CIESIELSKI, T. H.; MARSIT, C. J.; WILLIAMS, S. M. Maternal psychiatric disease and epigenetic evidence suggest a common biology for poor fetal growth. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 15, p. 192, 2015.

COSTA, S. M.; NETTO, L. S.; BUESCU, A.; VAISMAN, M. Hipotireoidismo na gestação. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 4, n. 4, p. 351-358, out./dez., 2004.

CUIJPERS, P.; VAN STRATEN, A.; ANDERSSON, G.; VAN OPPEN, P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. **J Consult Clin Psychol**, v. 76, n. 6, p. 909-922, dec, 2008.

CHEN, Z. Y.; JING, D.; BATH, K. G.; LERACI, A.; KHAN, T.; SIAO, J. HERRERA, D. G.; TOTH, M.; YANG, C.; MCEWEN, B. S.; HEMPSTEAD, L.; LEE, F. S. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, v. 6, p. 140-143, 2006.

DAFTARY, S. S.; CALDERON, G.; RIOS, M. Essential role of brain- derived neurotrophic factor in the regulation of serotonin transmission in the basolateral amygdala. **Neuroscience**, v. 224, p. 125–134, 2012.

DAMA, M.; STEINER, M.; LIESHOUT, R.V. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 198, p. 108–121, 2016.

DA-SILVA, V. A.; MORAES-SANTOS, A. R.; CARVALHO, M. S.; MARTINS, M. L. P.; TEIXEIRA, N. A. Prenatal and postnatal depression among low income Brazilian women. **Braz J Med Biol Res**, v. 31, p. 799-804, 1998.

DEGNER, D.; HAUST, M.; MELLER, J.; RÜTHER, E.; REULBACH, U. Association between autoimmune thyroiditis and depressive disorder in psychiatric out patients. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci**, v. 265, p. 67–72, 2015.

DELITALA, A. P.; TERRACCIANO, A.; FIORILLO, E.; ORRU, V.; SCHLESSINGER, D.; CUCCA, F. Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. **J. Affect. Disord**, v. 191, p. 82–87, 2016.

GARCIA, C.; CHEN, M.J.; GARZA, A. A.; COTMAN, C. W.; RUSSO-NEUSTADT, A. The influence of specific noradrenergic and serotonergic lesions on the expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts following 49osible49r activity. *Neuroscience*, v. 119, p. 721-732, 2003.

GAYNES, B. N.; GAVIN, N.; MELTZER-BRODY, S.; LOHR, K. N.; SWINSON, T.; GARTLEHNER, G. et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. **Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ)**, v. 119, p. 1–8, 2005.

GAVIN, N. I.; GAYNES, B. N.; LOHR, K. N.; MELTZER-BRODY, S.; GARTLEHNER, G.; SWINSON, T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. **Obstet Gynecol**, v. 106, p. 1071–1083, 2005.

GEORGIOPOULOS, A. M.; BRYAN, T. L.; YAWN, B. P.; HOUSTON, M. S.; RUMMANS, T. A.; THERNEAU, T. M. Population-based screening for postpartum depression. **Obstet Gynecol**, v. 93, p. 653-657, 1999.

GLINOER, D.; RIAHI, M.; GRÜN, J. P.; KINTHAERT, J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with a symptomatic autoimmune thyroid disorders. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 79, p. 197–204, 1994.

GROOT, L. D.; ABALOVICH, M.; ALEXANDER, E. K.; AMINO, N.; BARBOUR, L.; COBIN, R. H.; et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* v. 97, n. 8, p. 2543-2565, 2012.

GROTE, N. K.; BRIDGE JA; GAVIN, A. R.; MELVILLE, J. L.; IYENGAR, S.; KATON, W. J. A meta analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, p. 1012–1024, 2010.

HALLIGAN, S. L.; MURRAY, L.; MARTINS, C.; COOPER, P. J. Maternal depression and psychiatric outcomes in adolescent offspring: a 13-year longitudinal study. **J Affect Disord**, v. 97, p. 145–154, 2007.

HARRIS, B.; FUNG, H.; JOHNS, S.; KOLOGLU, M.; BHATTI, R.; MCGREGOR, A.M.; RICHARDS, C. J.; HALL, R. Transient post-partum thyroid dysfunction and Postnatal depression. **J. Affect. Disord**, v. 17, p. 243–249, 1989.

HARRIS, B.; OTHMAN, S.; DAVIES, J. A. et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. **BMJ**, v. 305, p. 152–156, 1992.

HAY, D. F.; PAWLBY, S.; WATERS, C. S.; SHARP, D. Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: different effects on different adolescent outcomes. **J. Child. Psychol. Psychiatry Allied Discip**, v. 49, p. 1079–1088, 2008.

HIGUTI, P. C. P.; CAPOCCI, P. O. Depressão pós-parto. **Revista de Enfermagem, UNISA, Santo Amaro**; v.4, p. 46- 50, 2003.

HOLLOWELL, J. G.; STAEHLING, N. W.; FLANDERS, W. D.; HANNON, W. H.; GUNTER, E. W.; SPENCER, C. A.; BRAVERMAN, L. E. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988to1994): national health and nutrition examination survey (NHANESIII). **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 87, p. 489–499, 2002.

HOMBERG, J. R.; MOLTENI, R.; CALABRESE, F.; AND RIVA, M. A. The serotonin-BDNF duo:developmental implications for the vulnerability to psychopathology. **Neurosci. Biobehav. Rev**, v. 43, p. 35–47, 2014.

KORHONEN, M.; LUOMA, I.; SALMELIN, R.; TAMMINEN, T. Maternal depressive symptoms: associations with adolescents' internalizing and externalizing problems and social competence. *Nord. J. Psychiatry*, v. 68, p. 323–332, 2014.

KUIJPENS, J. L.; HUIB, L.; DREXHAGE, H. et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. **Eur J Endocrinol**, p. 145, v. 579–584, 2001.

LAZARUS, J. H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999; 9: 685-9

LE STRAT, Y.; DUBERTRET, C.; LEFOLL, B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. **J Affect Disord**, v. 135, p. 128–138, 2011.

MAHAR, I.; BAMBICO, F. R.; MECHAWAR, N.; NOBREGA, J. N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neurosci. Biobehav. Rev**, v. 38, p. 173–192, 2014.

MARTINOWICH, K.; MANJI, H.; LU, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*, v.10, p.1089-, 2007.

MAUREEN, W.; VAUGHAN H. Positive Thyroid Peroxidase Antibody Titer Is Associated with Dysphoric Moods during Pregnancy and Postpartum. **JOGNN**, v. 42, p. E26-E32, 2013.

MCCOY, S. B.; BEAL, J.M.; PAYTON, M. E. et al. Postpartum thyroid measures and depressive symptomology: a pilot study. **J Am Osteopath Assoc** v. 108, p. 503–507, 2008.

MEHRAN, L.; TOHIDI, M.; SARVGHADI, F. et al. Management of thyroid peroxidase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the 50osible50 thyroid association and the endocrine society guidelines. **J Thyroid Res**, v. 2013, p. 1-6, 2013.

MILLER, W. R.; ROLLNICK, S. 2002. **Motivational Interviewing: Preparing People for Change**, 2nd edn. Guilford Press, New York.

MOEHLER, E.; BRUNNER, R.; WIEBEL, A.; RECK, C.; RESCH, F. Maternal depressive symptoms in the Postnatal period are associated with long-term impairment of mother-child bonding. **Arch. Women. Ment. Health**, v. 9, p. 273–278, 2006.

MOLTENI, R.; YING, Z.; GÓMEZ-PINILLA, F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *European Journal of Neuroscience*, v.16, p.1107-1116, 2002. 52

MOLTENI, R.; WU, A.; VAYNMAN, S.; YING, Z.; BARNARD, R. J.; GÓMEZ-PINILLA, F. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, v. 123, p.429-440, 2004.

MORAES, I. G. S.; PINHEIROR, T.; SILVA, R. A.; HORTA, B. L.; SOUSA, P. L.; FARIA, A. D. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, PELOTAS- RS, v.40 n.1 p.65-70, 2006.

MORENO, A. R.; MORENO, D. H. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). **Rev Psiquiatr Clin.** [periódico *online*], v. 25, n. 4, p. 71-87, 1998.

MUZIK, M.; MARCUS, S. M.; HERRINGHAUSEN, J. E.; FLYNN, H. When depression complicates childbearing: guidelines for screening and treatment during antenatal and postpartum obstetric care. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 36, p. 771–788, 2009.

MURRAY, L.; ARTECHE, A.; FEARON, P.; HALLIGAN, S.; CROUDACE, T.; COOPER, P. The effects of maternal postnatal depression and child sex on academic performance at age 16 years: a developmental approach. **J. Child. Psychol. Psychiatry Allied Discip**, v. 51, p. 1150–1159, 2010.

NOMURA, T.; HONMOU, O.; HARADA, K.; HOUKIN, K.; HAMADA, H.; KOCSIS, J.D. I.V. infusion of brain-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Neuroscience*, v. 136, p.161-169, 2005.

O'HARA, M. W.; ZEKOSKI, E. M. Postpartum depression: a comprehensive: review. In: Kumar R, Brockington IF, editors. *Motherhood and mental illness*. **London: Oxford University Press**, p.17-63, 1988.

O'HIGGINS, M.; ROBERTS, I. S. J.; GLOVER, V.; TAYLOR, A. Mother-child bonding at 1 year; associations with symptoms of postnatal depression and bonding in the first few weeks. **Arch. Women. Ment. Health**, v. 16, p. 381–389, 2013.

OKUMURA, Y.; ICHIKURA, K. Efficacy and acceptability of group cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**, v. 164, p. 155-164, Aug, 2014.

OTT, J.; PROMBERGER, R.; KOBER, F.; NEUHOLD, N.; TEA, M.; HUBER, J. C.; et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women under going thyroidec to my for benigngoiter. **Thyroid**, v. 21, p. 161–167, 2011.

PITYCHOUTIS, P. M.; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, Z. Of depression and immunity: Does sex matter? **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 5, p. 675–689, 2010.

POP, V. J.; MAARTENS, L. H.; LEUSINK, G.; VANSON, M. J.; KNOTTNERUS, A. A.; WARD, A. M. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 83, p. 3194–3197, 1998.

PLOUGHMAN, M.; GRANTER-BUTTON, S.; CHERNENKO, G.; TUCKER, B. A.; MEAROW, K. M.; CORBETT, D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience*, v.136, p.991-1001, 2005.

PRICE, S. K.; CORDER-MABE, J.; AUSTIN, K. Perinatal depression screening and intervention: enhancing health provider involvement. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 21, n. 4, p. 447-455, 2012.

SHABITZ, W. R.; STEIGLEDER, T.; COOPER-KUHN, C.M.; SCHWAB, S.; SOMMER, C.; SCHNEIDER, A.; KUHN, H.G. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. *Stroke*, v.38, p.2165-2172, 2007.

STAGNARO-GREEN, A. Postpartum thyroiditis. **Best Prac Res Clin Endocrinol Metabol**, v. 18, p. 303-316, 2004.

STAGNARO-GREEN, A.; ABALOVICH, M.; ALEXANDER, E.; AZIZI, F.; MESTMAN, J.; NEGRO, R. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid**, v. 21, p. 1081–1125, 2011.

STAGNARO-GREEN, A.; ABALOVICH, M.; ALEXANDER, E.; AZIZI, F.; MESTMAN, J.; NEGRO, R. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid**, v. 21, p. 1081–1125, 2011.

STAGNARO-GREEN, A.; ROMAN, S. H.; COBIN, R. H.; EL-HARAZY, E.; WALLENSTEIN, S.; DAVIES, T. F. A prospective study of lymphocyte-initiate dimmuno suppression in normal pregnancy: evidence of at cell etiology for postpartum thyroid dys function. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 74, p. 645–653, 1992.

STEWART, D. E.; VIGOD, S. Postpartum depression. **N Engl J Med**, v. 375, p. 2177–2186, 2016.

STUART, S.; COUSER, G.; SCHILDER, K.; O'HARA, M. W.; GORMAN, L. Postpartum anxiety and depression: onset and comorbidity in a community sample. **J Nerv Ment Dis**, v. 186, p. 420-424, 1998.

SUSMAN, J. L. Postpartum depressive disorders. **J Fam Pract**, v. 43, p. S17-S24, 1996.

VAYNMAN, S. S.; YING, Z.; YIN, D.; GÓMEZ-PINILLA, F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Research*, v.1070, p.124-130, 2006

VANDERPUMP, M. P.; TUNBRIDGE, W. M.; FRENCH, J. M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; HASAN, D. M.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F.; YOUNG, E. T. The incidence of thyroid disorders in the community: at twenty year follow-up of the Whickham survey. **Clin. Endocrinol**, v. 43, p. 55–68, 1995.

VAN DE VEN, A. C.; MUNTJEWERFF, J. W.; NETEA-MAIER, R. T.; DE VEGT, F.; ROSS, H. A.; SWEEP, F. C. et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. **Acta Psychiatr. Scand**, v. 126, p. 377–384, 2012.

VERBEEK, T.; BOCKTING, C. L. H.; VAN PAMPUS, M. G.; ORMEL, J.; MEIJER, J. L.; HARTMAN, C. A.; BURGER, H. Postpartum depression predicts off spring mental health problems in adolescence independent ly of parental life time psychopathology. **J. Affect. Disord**, v. 136, p. 948–954, 2012.

VESGA-LOPEZ, O.; BLANCO, C.; KEYES, K.; OLFSON, M.; GRANT, B. F.; HASIN, D. S. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, p. 805–815, 2008.

WATT, T.; HEGEDUS, L.; BJORNER, J. B.; GROENVOLD, M.; BONNEMA, S. J.; RASMUSSEN, A. K. et al. Is thyroid autoimmunity perse a determinant of quality of life in patients with autoimmune hypothyroidism? **Eur. Thyroid J**, v. 1, p. 186–192, 2012.

WISNER, K. L.; SIT, D. K.; MCSHEA, M. C.; RIZZO, D. M.; ZORETICH, R. A.; HUGHES, C. L.; ENG, H. F.; LUTHER, J. F.; WISNIEWSKI, S. R.; CONSTANTINO, M. L.; CONFER, A. L.; MOSES-KOIKO, E. L.; FAMY, C. S.; HANUSA, B. H. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. **JAMA Psychiatry**, v. 70, p. 490–498, 2013.

WEISSMAN, M. M.; PILOWSKY, D. J.; WICHRAMARATNE, P. J.; TALATI, A.; WISNIEWSKI, S. R.; FAVA, M.; HUGHES, C. W.; GARBER, J.; MALLOY, E.; KING, C. A.; CERDA, G.; SOOD, A. B.; ALPERT, J. E.; TRIVEDI, M. H.; RUSH, A. J. STAR*D-Child Team. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D child report. **JAMA**, v. 295, p. 1389–1398, 2006.

WELLS, T. T.; BEEVERS, C. G.; MCGEARY, J. E. Serotonin transporter and BDNF genetic variants in teractto predict cognitive reactivity in healthy adults. **J. Affect. Disord**, v. 126, p. 223–229, 2010.

ZENCLUSSEN, A. C. Adaptive immune responses during pregnancy. **Am. J. Re- prod. Immunol**, v. 69, p. 291–303, 2013.

ZHOU, Y.; WANG, X.; ZHAO, Y.; LIU, A.; ZHAO, T.; ZHANG, Y.; SHAN, Z.; TENG, W. Elevated Thyroid Peroxidase Antibody Increases Risk of Post-partum Depression by Decreasing Prefrontal Cortex BDNF and 5-HT Levels in Mice. **Front. Cell. Neurosci**, v. 10, p. 307, 2017.

YONKERS, K. A.; VIGOD, S.; ROSS, L. E. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. **Obstet Gynecol**, v. 117, p. 961–977, 2011.

PARTE II – CAPÍTULOS

10. CAPÍTULO I – Artigo publicado na Revista *Thyroid Research* – Qualis B2

Schmidt et al. *Thyroid Research* (2022) 15:6
<https://doi.org/10.1186/s13044-022-00124-6>

Thyroid Research

REVIEW

Open Access



Postpartum depression in maternal thyroidal changes

Paula Michele da Silva Schmidt, Aline Longoni, Ricardo Tavares Pinheiro and Adriano Martimbianco de Assis*

Abstract

Evidence in the literature has suggested that there may be an association between thyroid antibodies and depression during pregnancy and in the postpartum period. Thus, this study aims to conduct a systematic review on the prevalence of postpartum depression (PPD) in women with thyroid abnormalities during pregnancy or in the postpartum period. For this review, we used four databases (PubMed, Lilacs, Scielo, and Scopus). Fifteen studies were selected; one study used a case–control design, four used a cross-sectional design and ten utilized prospective cohort designs. All studies were restricted to up to 1 year postpartum, and 46.7% focused on a period between immediate postpartum and 6 months postpartum. Estimates of the prevalence of PPD in pregnant women with thyroid disorders ranged between 8.3% and 36.0%. For follow-up studies, the cumulative incidence of self-reported depression from the primary episode in the first postpartum year was 6.3% in a high-city survey. Although some authors consider the status of positive anti-TPO antibodies to be a possible marker of vulnerability to depression, it is not yet possible to conclude whether thyroid function in the pregnancy-puerperal cycle is involved with the development of PPD.

Keywords: Thyroid, Thyroid peroxidase antibodies, Pregnancy, Postpartum depression, Perinatal depression

Introduction

Depression, one of the most frequent mental disorders after childbirth, is considered a severe and current health problem due to its high prevalence and the negative impact that it has on both the mother's health and the development of her child [1]. The postpartum period, considered one of the most complex experiences of human life [2], is characterized by an emotional vulnerability that, associated with physiological, psychological, social, and cultural changes, promotes the appearance of maternal mental disorders. PPD is defined as a mood disorder that usually manifests itself in the first four weeks after delivery and usually reaches its maximum intensity in the first six months after delivery.

Epidemiological studies on PPD suggest a multiplicity of risk factors involved in its genesis, among which are

endocrinopathies [3, 4]. Thyroid disorders are the endocrine diseases that have been most researched to identify an association with postpartum depression. During pregnancy, the maternal immune system undergoes many changes to accommodate the development of the fetus [5] and tries to return to its prepregnancy state in the postpartum period. These modifications include changes in the production of autoantibodies that target thyroid antigens, such as thyroid peroxidase (anti-TPO) [6]. Anti-TPO is the most common type of thyroid autoantibody found in euthyroid individuals and is associated with various forms of thyroid dysfunction [7].

Several studies have shown a positive association between the thyroid peroxidase antibody and the development of mood disorders, with a high prevalence of positive anti-TPO antibodies among patients with bipolar and unipolar disorders. However, this association between positive thyroid antibody and postpartum depression has not been replicated in other studies. Menna et al. [8] and Le Donne et al. [9] concluded that there is insufficient evidence to confirm an association

*Correspondence: adriano.assis@ucpel.edu.br
 Center of Health Science, Postgraduate Program in Health and Behavior,
 Universidade Católica de Pelotas - UCPel, Pelotas, RS 96015-560, Brazil



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

between PPD and postpartum thyroiditis or positive anti-TPO antibodies (in euthyroid women who did not develop postpartum thyroiditis).

The relationship between thyroid dysfunction and PPD cannot yet be considered consistent [10, 11] and requires further study. Therefore, the present study aims to assess the potential of thyroid biomarkers as predictors for the development of PPD through a systematic review. Our working hypothesis is that one or more thyroid markers can predict the risk of developing PPD in pregnant/puerperal women, and these markers may be related to worse disease.

Methods

Review question

Can thyroid markers predict the risk of developing PPD in pregnant/puerperal women?

Inclusion and exclusion criteria

As an inclusion criterion, the publication should contain original data, and the research must be carried out with humans, not including literature reviews, editorials, perspectives, letters, commentaries, and abstracts from meetings. No other exclusion criteria, such as language, year limit, sample sizes, or diagnostic tools for PPD, were used.

Search strategy

This study was based on a systematic review of scientific articles published in indexed journals until the date of January 24, 2022. 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. For the outcome (thyroid changes), the terms “thyroid dysfunction”, “thyroid hormones”, “TPO protein, human”, “thyroid peroxidase antibody”, “hypothyroidism” and “hyperthyroidism” were used. As terms of exposure (PPD), the terms “depression, postpartum” and “perinatal depression” were used. In the Lilacs and SciELO databases, the terms

“postpartum depression” and “postnatal depression” were used to determine if they were present in the articles, according to Health Sciences Descriptors (DeCS).

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 the aforementioned inclusion and exclusion criteria by two reviewers (PMSS and AL). 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 (AMA). 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 systematic review followed the PRISMA statements, with some adjustments [12].

Data extraction

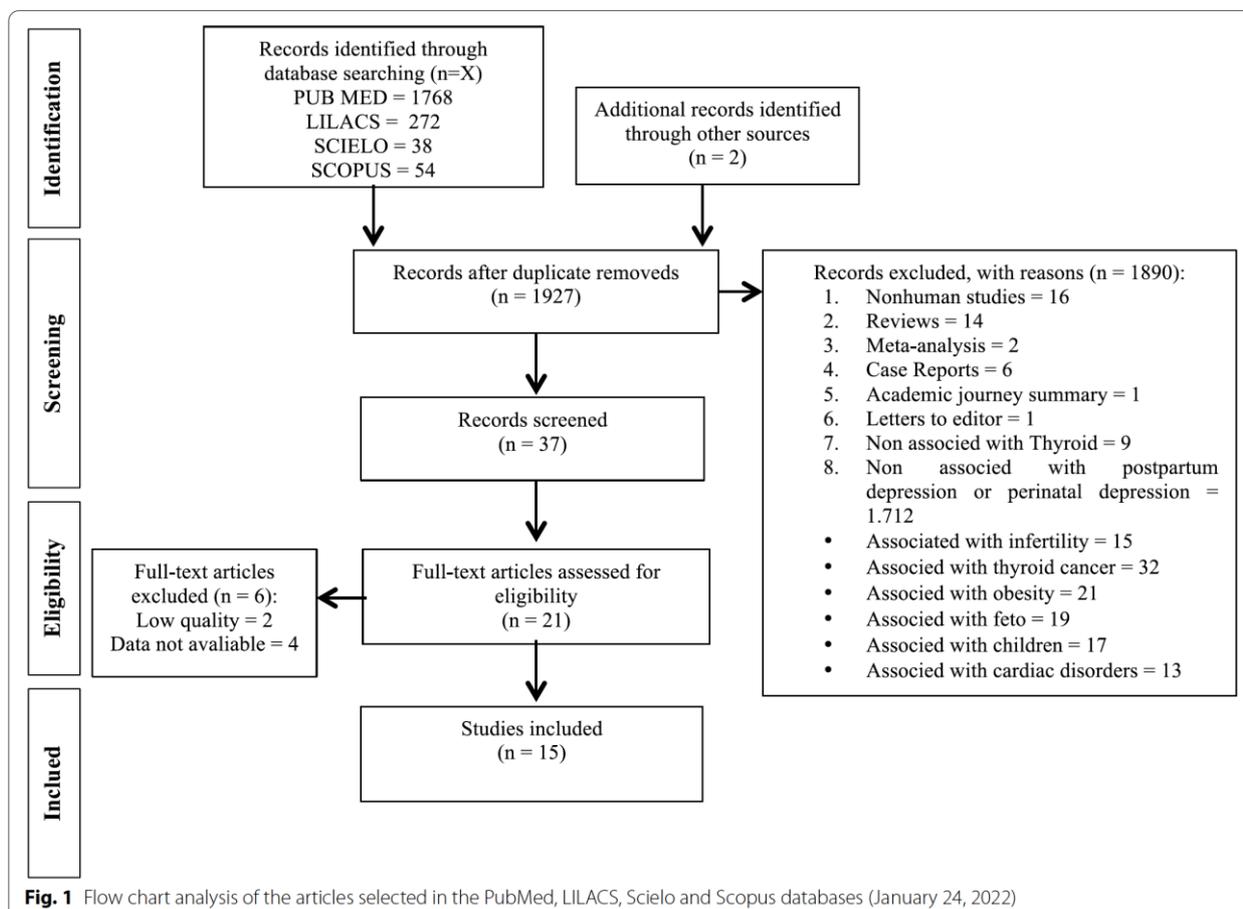
The titles and abstracts of the studies were initially analyzed. For the full evaluation, publications with original results on the prevalence or incidence of PPD in women/pregnant women with previous thyroid evaluation were selected (Fig. 1). A secondary search was also carried out in the bibliographic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

In addition to data on thyroid assessment and PPD, information was collected on methodological aspects that could have some influence on the results of suspected or diagnosed cases of PPD, such as the study design, sociodemographic profile of the population evaluated, gestational and postpartum period used and blood analysis method and criteria.

The process of searching, extracting, and tabulating the selected articles was performed independently by two reviewers (PMSS and AL) to be submitted to

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

Databases	MeSH term and entry terms
PubMed	(depression, postpartum[MeSH Terms] OR Perinatal Depression[MeSH Terms] AND Thyroid Hormones[MeSH Terms] OR TPO protein, human[MeSH Terms] OR Hypothyroidism[MeSH Terms] OR Thyroid Peroxidase Antibody[MeSH Terms] OR Thyroid Dysfunction[MeSH Terms] OR Hyperthyroidism[MeSH Terms]) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans
Lilacs	("Postpartum Depression" [Palavras] or "Pregnancy" [Palavras] and "Thyroid" [Palavras])
Scielo	("Postpartum Depression") OR ("Perinatal Depression") AND ("Thyroid Peroxidase Antibody") OR ("Thyroid Dysfunction")
Scopus	"thyroid dysfunction" OR "thyroid hormones" OR "TPO protein, human" OR "thyroidperoxidase antibody", "hypothyroidism" AND "hyperthyroidism" "depression, postpartum" AND "perinatal depression"



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 eligible. A meta-analysis of the data was not feasible, given the absence of agreement in the literature to date.

Statistical analysis

We chose not to meta-analyze data from eligible studies because significant heterogeneity exists across studies in terms of the assays used to measure anti-TPO and the cutoffs used to determine anti-TPO (i.e., normal or abnormal levels), the methods used to define depression, and the timing of assessment for both TPO-AB status and depression. Consistent timing in the measurement of TPO-AB and thyroid hormones during pregnancy is required for valid meta-analysis given the changing immune milieu of this period of life [13, 14].

Results

Our initial searches yielded 1768, 272, 38, and 54 studies in the PubMed, Lilacs, SciELO, and Scopus databases, respectively (Fig. 1). Twenty-one full text articles were examined as they were thought to contain data that could address our objective (associations between anti-TPO during pregnancy or the puerperium or postnatal depression). However, only 15 original articles suggested the presence, in the full text, of data on the frequency of PPD and thyroid assessment [9, 15–28]. The selected articles were published between 1992 and 2019.

The characteristics and results of the studies included in this review can be found in Table 2. The sample sizes in these studies ranged from 31 [15] to 1075 [16]. One study used a case–control design [17], four used a cross-sectional design [9, 18–20], and ten utilized prospective cohort designs [15, 16, 21–28].

Of these studies, seven reported on the relationships between anti-TPO during pregnancy and postnatal depression [16, 20–25], and five investigated the links

Table 2 Summary of selected studies on maternal thyroid disorder and postpartum depression

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Harris et al. [21] 1992 Prospective Cohort Study	TPO-AB was assessed as a dichotomous variable. The study used a MS-AB assay to assess for TPO-AB status. TPO-AB + (≥ 525 U/ml) at 16 weeks gestation	8, 12, 20, and 28 weeks postpartum	EPDS (≥ 13), HADS (≥ 11), and HAM-D (≥ 15)	145 antibody-positive women and 229 antibody-negative women delivering between August 1987 and December 1989	Not applicable The estimated antibody prevalence in depressed women was significantly higher (16% vs 1%, 95% confidence interval 12.1 to 19–8) than that in women without depression (9.3%)	Follow up of 110 antibody-positive and 132 antibody-negative women showed significantly greater depression by research diagnostic criteria in antibody-positive women (47%) than antibody-negative women (32%) regardless of thyroid dysfunction. Antibody-positive women showed higher mean scores for depression on the Hamilton (6.01 v 3.89, $p = 0.0002$), Edinburgh (7.45 v 5.92, $p = 0.031$), and hospital depression scales (4.95 v 3.79, $p = 0.003$)	Depressive symptoms are associated with positive thyroid antibody status in the postpartum period
Pop et al. [22] 1993 Prospective Cohort study	To investigate the associations between Anti-TPO-AB and the occurrence of postpartum depression. TPO-AB was assessed as a dichotomous variable. The study used a MS-AB assay to assess for TPO-AB status. TPO-AB + (any detectable titers of MS-AB at 32 weeks gestation)	Starting at 4 weeks postpartum, and at 6 week intervals until 34 weeks postpartum	Depression was assessed using the Research Diagnostic Criteria developed by Spitzer et al., without knowing the results of biochemical thyroid function tests	293 women at 32 weeks' gestation	The incidence of depression developing during the postpartum period of assessment was 20.8% (61 women). Twenty women (6.8%) met the criteria for major depression, and 41 women (13.9%) for minor depression. Of the 27 MsAb positive women at 32 weeks' gestation, 9 subsequently developed depression during the postpartum period, compared to 52 of the 266 MsAb negative women at 32 weeks' gestation	At 32 weeks' gestation there were 27 (9.2%) women with elevated microsome antibody titres. Compared with microsome antibody-negative women at 32 weeks' gestation, these women had an RR of 20 for developing postpartum thyroid dysfunction and an RR of 1.7 for developing postpartum depression	Women with elevated microsome antibody titres during gestation are particularly at risk for postpartum thyroid dysfunction, but only have a slightly increased risk for postpartum depression

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Lazarus et al. [23] 1996 Prospective Cohort Study	Anti-TPO was assessed as dichotomous variable anti-TPO + (≥ 19.6 kU/l) measured at 16 weeks of gestation	Starting at the first month of postpartum and at monthly intervals for the first year of postpartum	Symptoms of depression were measured by a symptom questionnaire. Starting at the first month of postpartum and at monthly intervals for the first year of postpartum	474 women were recruited from a district hospital in South Wales over a two year period	Not applicable	Significantly more TPO-AB + women reported depressive symptoms vs. TPOAB(-) women at the first month of postpartum (no data reported; $p < 0.007$)	Although postpartum thyroiditis (PPT) is usually transient, this condition, and the euthyroid antibody-positive state, may be associated with significant symptomatology, including an increased incidence of minor to moderate depression
Kent et al. [18] 1999 Cross-sectional Study	Thyroid dysfunction was defined as TSH or FT4 outside the adult reference range (TSH 0.34–4.8 mU/l and FT4 10–19 pmol/l); Microsomal antibody (MsAb + > 1:400; TPOAB + > 49 kU/l); Thyroid receptor antibodies (TRAB) with TSH < 0.34 mU/l using a reference range < 10 units/l; Thyroid stimulating antibodies (TSI) < 1.3 units/l)	25 weeks postpartum (Range: 20–41 weeks)	General Health Questionnaire (GHQ28) (Goldberg & Hillier, 1979); Composite International Diagnostic Interview (CIDI-A) padronizado e computadorizado (Janca et al., 1994); DSM-III-R criteria (The American Psychiatric Association, 1987.)	748 Women who were Caucasian, aged 20–45 years and 4–5–5.5 months postpartum	The prevalence of PPTD in the participants was 11.5% (95% CI 9.2–13.8%). The percentage of depression for anti-type positive women was not evaluated	The 6 month point prevalence rates of depression, generalized anxiety disorder and panic disorder and/or agoraphobia were 9.4%, 1.4% and 3.1%, respectively No relationship was found between PPTD status and the diagnosis of current depression or between thyroid antibody status and current depression. In women who were diagnosed as anxious at the time of assessment, the number of anxiety symptoms was higher in the PPTD group ($P < 0.05$)	This study has shown a high prevalence of postpartum thyroid dysfunction but there was no difference in the clinical and psychiatric signs and symptoms between cases and controls
Kuijpers et al. [24] 2001 Prospective Cohort Study	TPO-AB + (> 50 U/ml)	4,12,20,28, 36 weeks postpartum	Syndromal diagnosis for depression (major or minor) using the RDC diagnostic criteria	310 Women were recruited from local midwifery practices or at the Obstetrics Department of St. Joseph Hospital in the Netherlands	59% TPOAB + and 38% TPO-AB(-)	TPOAB + group had significantly more women develop postpartum depression than the TPO-AB(-) group (59% vs. 38%; $p = 0.03$)	The presence of TPOABs during gestation is associated with the occurrence of subsequent depression during the postpartum period and as such can be regarded as a marker for depression

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Ruschi et al. [19] 2009 Cross-sectional Study	TSH, free T4, anti-TPO	Between 31 st and 180 th postnatal days	EPDS, 11/12 cutoff point	292 women from Public Health Units in the city of Vitória/ES in Brazil	115 (39.4%) women with PPD Group with changes thyroid. 36%	There was no sta- tistically significant difference in the PPD frequency between patients with and with- out thyroid disorder ($\chi^2 = 0.131$; $p = 0.717$)	The frequency of PPD was high, with no asso- ciation between PPD and thyroid changes
Lambrinouadaki et al. [20] 2010 Cross-sectional Study	Free T4, free T3, TSH, anti-TG, and anti-TPO measured at admission until the 4th postpar- tum day	Admission up to 6 weeks postpartum	PQB, on admission and on Days 1 to 4 postpartum EPDS, on Day 4 and at 6 weeks postpartum	57 native Greek women from a Hospital at Aretaieion University with ges- tational ages of 35 to 38 weeks	Not applicable	Free T3 and free T4 in the prepartum period were negatively corre- lated with PBQ scores in the first postpartum week. As for thyroid antibodies, no associa- tion was found with mood scores	The findings indicate an association between the occurrence of post- partum mood disorders and prenatal thyroid function. Lower levels of free T3 and free T4 are associated with an increased incidence of mood disorders in the first postpartum week
Albacar et al. [17] 2010 Cross-sectional Study	Free T4, TSH, anti-TPO, PCR analyzed 48 h postpartum	Between 24–48 h postpartum, 8 weeks and 32 weeks post- partum	EPDS, cutoff point 9/10	1053 women of Spanish origin in the postpartum period and with no previous history of depression	Among the 1053 women, 87 (8.3%) were depressed. Although 152 women (14.4%) had high levels of anti-TPO and slightly elevated TSH concen- trations with normal free T4	No association was found between thyroid function and PPD. Thy- roid dysfunction was not associated with CRP concentrations that were outside nor- mal levels. Although thyroid function was not associated with PPD, when the entire study population was considered, it was observed that women with anti-TPO+ had an increased risk of hypo- thyroidism (OR 5.54)	It was concluded that thyroid function at 48 h postpartum does not predict the risk of PPD. However, it may be that the anti-TPO positivity observed, together with other hormonal and molecular factors, wors- ens thyroid function and that subsequently anti-TPO positivity may be associated with PPD

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Bergink et al. [15] 2011 Longitudinal Study	Anti-TPO antibodies were quantified as immunological measures of AITD. TSH and free T4 levels were also measured to assess clinical thyroid dysfunction	4 weeks and 9 months postpartum	Structural Clinical Interview for DSM-IV (SCID)	31 primiparous women from the community of the provinces of South Holland, Zealand and North Brabant. Without a psychiatric history diagnosed with postpartum psychosis	In the 4 weeks postpartum 19% of women with postpartum psychosis had AITD compared to controls (13%; OR = 2.78, 95% CI 1.08–7.17), and in 9-month postpartum 29% of women with postpartum psychosis had AITD compared to controls (13%; OR = 2.78, 95% CI 1.08–7.17), respectively	Patients with postpartum psychosis had a significantly higher rate of progression from subclinical AITD to clinical thyroid dysfunction. Specifically, of the patients with AITD at the 9-month follow-up, 67% had thyroid dysfunction compared to only 20% of the control group (OR = 8.00, 95% CI 1.23–52.25)	Women with postpartum psychosis are at higher risk not only for AITD but also for clinical thyroid failure. In addition, AITD represents a potentially strong etiological factor for the development of postpartum psychosis
Le Donne, Settineri and Benvenega [9] 2012 Cross-sectional Study	TSH, free T3, free T4, anti-thyroperoxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies	3 days postpartum	EPDS, MADRS, and TAS. Cutoff scores of 12 (EPDS), 15 (MADRS) and 61 (TAS) were used	74 Caucasian Italian women from a university hospital. The average age of women was 31.8 (range 20–44, median 31.5)	There is no % of PPD in women with thyroid dysfunction. The rates of women with abnormal EPDS, MADRS and TAS scores were similar (31%, 30% and 28.4%, respectively)	The alexithymic individuals had lower T4, higher T3, lower T4free/T3free ratio and higher levels of anti-TPO or anti-TGT. Only anti-TPO and anti-TG were significantly higher in women at risk for PPD, but only at the EPDS cutoff values of 13 or 14. TAS was shown to be directly correlated with anti-TPO and FT3, and inversely with the T4free: T3free relationship, while EPDS correlated only with anti-TPO	It was concluded that the risk of PPD and alexithymia is directly associated with thyroid autoimmunity, and its association with serum thyroid hormones and the free T4/free T3 ratio follows opposite directions

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Groer e Vaughan [25] 2013 Prospective Cohort Study	Anti-TPO and TSH dosages were performed, in addition to a specific physical examination and a checklist of thyroid symptoms developed by the authors was applied. Anti-TPO + > 20 IU/ml	During pregnancy and in the postpartum period. Follow-up during the 6 months postpartum	Perceived Stress Scale (PSS) and the Mood States Profile Questionnaire (POMS)	47 anti-TPO positive and euthyroid women agreed to continue the follow-up. A control group of anti-TPO negative women (n = 72) was randomly selected for follow-up	Of the total sample of pregnant women, 48 were diagnosed with PPD (6.8%). During the postpartum period, 13 women in the total sample had scores indicating for clinical PPD. These women were all referred. Eight (61.5%) of the 13 were TPO positive	Pregnant women with positive anti-TPO had significantly more depressive symptoms and were more likely to score higher than 20 on the POMS scale than women with negative anti-TPO ($p=0.028$). Anti-TPO positive women had significantly higher scores for depression, anger and total postpartum mood disturbance scores than anti-TPO negative women, regardless of the development of postpartum thyroiditis (n = 25)	The results suggest that the presence of positive anti-TPO antibodies in pregnant women and euthyroid mothers increases the possibility of negative dysphoric mood, and especially of depressive symptoms that cannot be explained by stress or demographic factors
Sylvén et al. [26] 2013 Population-based Cohort Study	TSH, free T4 and anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO)	Blood samples during EPDS delivery at 5 days, 6 weeks and 6 months after delivery	EPDS-Edinburgh Postnatal Depression Scale, cutoff point of 12 or more	347 Swedish women at Uppsala University Hospital, Sweden	After adjustment for previous psychiatric contact, smoking during pregnancy, prepregnancy BMI and sleep, TSH levels above 4.0 mU/L were associated with an increased risk of depressive symptoms at six months postpartum (OR 1.30 95% CI 1.93–66.11)	Among the 329 samples successfully analyzed for TSH, 21 women (6.4%) had levels above 4.0 mU/L. Anti-TPO was analyzed in 248 samples and nine of the women tested had high levels of anti-TPO (3.6%). There was no significant association between PPD and TSH levels at five days or six weeks postpartum	The study suggests a screening tool to identify individuals at risk of developing PPD. However, other works must test this concept in a prospective scenario

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Pedersen et al. [29] 2016 Prospective Cohort Study	17-estradiol, progesterone and thyroxine binding globulin (TBG). Variables of primary interest: total T4, free T4 and TBG, associated with thyroid variables of secondary interest: TSH, total T3, free T3 and uptake of T3 resin (T3U)	4 home visits, 2 during pregnancy (31–33 weeks and 35–36 weeks) and two postpartum (6 and 12 weeks)	EPDS; IDATE; MADRS; Hamilton Anxiety Scale (HRDS); and the modified MINI Plus 5.0.0	A cohort of 199 euthyroid women recruited from a public health antenatal clinic located in North Carolina	There is no % of PPD in women with thyroid dysfunction. Based on MINI-Plus interviews, 22 (11.1%) of subjects met DSM-IV criteria for major depression or RDC minor depression during late pregnancy (35–36 weeks), and 24 (12.1%) met criteria postpartum (week 12)	When analyzed in isolation, the level of free T4 was a less strong but still significant predictor of depression and anxiety ($p < 0.05$), while TBG levels were a significant or almost significant predictor of most classifications. Total T4, TBG and trauma history were significant individual predictors of syndromic depression during the study period ($p < 0.05$) in models with a single predictor. In models that combine each with a history of trauma and major depression, free T4 and TBG were not significantly predictive of depression or anxiety, and free T4 was also not a significant predictor of syndromic depression	It was shown that lower concentrations at the end of pregnancy of an endocrine variable sensitive to estrogen, TBG, predict perinatal syndromic depression. This result is particularly significant when there is a history of trauma and major depression

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Wesseloo et al. [16] 2018 Prospective Cohort Study	anti-TPO, TSH and free T4. A level > 20 IU/ml was defined as positive anti-TPO	10 th -12 nd weeks of gestation	Self-reported PPD was defined using the fol- lowing validated cut- off scores in the EPDS: 1 st trimester ≥ 11 ; 2 nd and 3 rd trimester ≥ 10 ; postpartum ≥ 13	1075 pregnant women with follow- up during pregnancy until one year post- partum	The cumulative inci- dence of self-reported depression in the first episode in the first postpartum year was 6.3%	A positive anti-TPO state was associated with an increased risk of self-reported depression of single onset at four months postpartum (adjusted OR 3.8; 95% CI 1.3–11.6), but not in other postpartum periods studied. The prevalence of PPD decreased after four months postpartum in the positive anti-TPO group, but remained constant in the negative group. The association between anti-TPO status and self-reported single- onset depression at 6 weeks, 8 months and 12 months after deliv- ery was not significant	Women with increased anti-TPO during preg- nancy have a higher risk of self-reported depression from the first episode. The longitu- dinal pattern of self- reported depression in the postpartum group in the positive anti-TPO group was similar to the typical course of anti- TPO in the postpartum. This suggests overlap in the etiology of PPD and autoimmune thyroid dysfunction. It was concluded that thyroid function should be assessed in women with PPD

Table 2 (continued)

Author(s)/ Year/ Study design	Thyroid evaluation	Postpartum period studied	Instrument	Research Population	% PPD	Results	Conclusion
Zhang et al. [28] 2019 Prospective Cohort Study	Serum measurement of TSH and free T4 at three days (3d) and four weeks (4 s) post- partum	3 days and 4 weeks postpartum	Chinese version of the EPDS to assess postpartum depres- sion at three days (3d) and four weeks (4w) postpartum	96 pregnant women recruited from a single hospital in China	The incidence of depression at 3d and 4w was 14.58% and 7.29%, respectively	There was no sig- nificant difference in the occurrence of PPD between TSH groups > 2.5 mIU/L and TSH ≤ 2.5 mIU/L. TSH and free T4 levels did not correlate sig- nificantly with EPDS at 3 days or with EPDS at 4 weeks. The incidence of PPD decreased by 4 weeks. In the EPDS follow-up assessment, we found that 10 of the 14 individuals who were initially diagnosed with PPD recovered spontane- ously. This shows that TSH > 2.5 with high EPDS scores in 3 days after delivery should not be an indication for prophylactic use of thyroid hormone medication	The prenatal TSH level cannot predict the occurrence of PPD. Just as depression and TSH > 2.5 in three days postpartum should not be an indication for pro- phylactic use of thyroid hormone medication

between anti-TPO during the postpartum period and postnatal depression [9, 17–19, 26].

Of these, one study used a cutoff value of 19.6 kIU/l [23], two studies each utilized cutoffs of 20 IU/ml [16, 25], and one utilized 27 IU/ml [17], 34 IU/ml [9], 49 kIU/l [18], and 50 U/ml [24]. One study used a cutoff value of 525 U/ml of microsomal antibodies [21], and one study identified women as anti-TPO (TPO-AB+) if they detected any level of microsomal antibodies at 32 weeks of gestation [22]. Two studies also examined TPO-AB as a continuous measure [9, 17].

Estimates of the prevalence of PPD in pregnant women with thyroid disorders ranged from 8.3% [17] to 59.0% [24]. For follow-up studies, the cumulative incidence of self-reported depression from the first episode in the first postpartum year was 6.3% in a high-city survey ($n=1075$) [16]. The incidence of depression at 3 days postpartum and 4 weeks postpartum was 14.58% and 7.29%, respectively [28]. Among other findings, women in the postpartum period (24–48 h) with positive anti-TPO had a five times greater risk of hypothyroidism [17]. Clinical thyroid dysfunction occurred in 19% of patients with postpartum psychosis compared to only 3% of the control group [15].

Anti-TPO and anti-TG levels were significantly higher in women at risk for PPD [9]. In a study by Groer and Vaughan [25], anti-TPO positive women had significantly higher scores for depression, anger, and total scores of mood disturbance postpartum than anti-TPO negative women, regardless of the development of postpartum thyroiditis ($n=25$).

In another study, after adjustment for previous psychiatric contact, smoking during pregnancy, prepregnancy BMI and sleep, TSH levels above 4.0 mU/L were associated with an increased risk of depressive symptoms at six months postpartum [26]. Lower concentrations of TGB at the end of pregnancy also proved to be a strong predictor for perinatal syndromic depression, as well as a history of trauma [27].

The postnatal period in which maternal depressive symptoms were assessed varied between the selected studies (Table 3). Although all studies were restricted to up to 1 year postpartum, eight studies (53,3%) covered some period between the immediate postpartum period and 6 months postpartum [9, 18–20, 25–28], and seven publications (46,7%) carried out a maternal mental health assessment after 6 months [15–17, 21–24]. A follow-up after 1 year of the postpartum period was not performed by any of the studies.

Concerning the detection instruments used for PPD screening or diagnosis (Table 3), nine studies (60,0%) used the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), of which they made exclusive use of the EPDS 5 surveys

(33,3%) [16, 17, 19, 26, 28]. The Research Diagnostic Criteria, RDC, was exclusively used in two publications (13,3%) [22, 24], and in only one publication (6,7%), the clinical interview (SCI) was used to characterize PPD [15].

The cutoff values for the EPDS also varied between studies from 9 to more than 12 points (Table 3). Only one publication used different cutoff points for the gestational trimesters and the postpartum period: 1st trimester ≥ 11 , 2nd and 3rd trimester ≥ 10 and postpartum ≥ 13 [16].

Discussion

From this systematic review of the literature to clarify the relationship between maternal thyroid changes and postpartum depression, based on our search criteria, it was observed that the studies on the subject are heterogeneous in terms of study size, population studied, design (prospective, case-control, transversal), psychometric scale, and the evaluation of thyroid hormones (different analysis methods and different cutoff points). However, for some authors, the status of thyroid peroxidase antibodies has become considered a marker of vulnerability to depression. It is observed that studies have been concerned with assessing PPD and thyroid changes throughout the gestational period and in the postpartum period through longitudinal studies. Most studies followed the participants over a certain period, with periodic measurements of postnatal depressive symptoms, thus obtaining an estimate of the incidence of the condition. The studies that showed a relationship between PPD and thyroid function suggested that thyroperoxidase antibodies (anti-TPO) may be a possible target in the search for a biomarker to predict the development of emotional disorders, including PPD [16, 17, 21, 23–25].

Ruschi et al. [19] and Kuijpers et al. [24] showed that the frequency of PPD was high, without an association between PPD and thyroid alterations. Multiple studies examining associations between thyroid hormones and depression during the perinatal period have suggested a link [20, 26, 27, 29, 32–34]. However, a consensus does not exist as to whether clinical syndromes of thyroid dysfunction (e.g., hyper- and/or hypothyroidism) are linked to depression in the perinatal period [23, 35–38].

Regarding TSH, our research shows few studies directly correlating TSH levels and PPD [26, 28]. Zhang et al. [28] found no significant difference in the occurrence of PPD between the TSH groups >2.5 mUI/L and $TSH \leq 2.5$ mUI/L. However, for serum T4, a meta-analysis article with low heterogeneity conducted with population-based studies showed that serum T4 was positively correlated with depressed mood, while TSH was negatively

Table 3 Instruments for diagnosis/screening of postpartum depression

Study	PPD diagnostic tool	Cutoff values	Evaluated period
Harris et al. 1992 [21]	EPDS HADS HAM-D	EPDS ≥ 13 HADS ≥ 11 HAM-D ≥ 15	8,12,20, and 28 weeks postpartum
Pop et al. 1993 [22]	RDC	Not applicable	Starting at 4 weeks postpartum, and at 6 week intervals until 34 weeks postpartum
Lazarus et al. 1996 [23]	Symptom questionnaire	Not Applicable	Starting at the first month of postpartum and at monthly intervals for the first year of postpartum
Kent et al. 1999 [18]	GHQ28 CIDI-A HAM-A HAM-D	GHQ28: caseness cutoff of 4 CIDI-A ≥ 5 HAM-A > 14 HAM-D > 17	25 weeks postpartum (Range: 20–41 weeks)
Kuijpers et al. 2001 [24]	RDC	Not applicable	4,12,20,28, 36 weeks postpartum
Ruschi et al. 2009 [19]	EPDS	EPDS $> 11/12$	Between 31 and 180 days postnatal
Lambrinouadaki et al. 2010 [20]	PQB EPDS	PQB 8,2 EPDS 11	PQB: on admission and on Days 1 to 4 postpartum EPDS: on Day 4 and 6 weeks postpartum
Albacar, et al. 2010 [17]	EPDS	EPDS $> 9/10$	Between 24–48 h postpartum, 8 weeks and 32 weeks postpartum
Bergink et al. 2011 [15]	SCID	Not included	4 weeks and at 9 months after delivery
Le Donne, Settineri and Benvenga 2012 [9]	EPDS MADRS TAS	EPDS > 12 MADRS > 15 TAS > 61	3 days postpartum
Groer and Vaughan 2013 [25]	PSS POMS	PSS not included POMS not included	During pregnancy and in the postpartum period during the 6 months postpartum
Sylvén et al. 2013 [26]	EPDS	EPDS ≥ 12	5 days, 6 weeks and 6 months after delivery
Pedersen et al. 2016 [29]	EPDS STAI MADRS HAM-A	Not included. Searched average and maximum and minimum values	4 home visits, 2 during pregnancy (31–33 wk and 35–36 wk) and 2 postpartum (6 and 12 wk)
Wesseloo et al. 2018 [16]	EPDS	1° trimester ≥ 11 2° and 3° trimester ≥ 10 Postpartum ≥ 13	First postpartum year: 6 weeks, 8 months and 12 months postpartum
Zhang et al. 2019 [28]	EPDS	Not applicable .Applied a linear relationship in the time	3 days and 4 weeks postpartum

EPDS Edinburgh Postnatal Depression Scale, HADS Hospital and Anxiety Depression Scale, HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression, RDC Research Diagnostic Criteria [30], GHQ28 General Health Questionnaire [31], CIDI-A Composite International Diagnostic Interview, HAM-A Hamilton Anxiety Rating Scale, PQB Podromal Questionnaire Brief version, SCID Structured Clinical Interview for DSM-IV, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, TAS Toronto Alexithymia Scale, PSS Perceived Stress Scale, POMS Profile of Mood States, STAI State portion of Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

associated with depressed mood [39]. A study by Sylvén et al. [26] suggested that there was no significant association between PPD and TSH levels at five days or six weeks after delivery. However, after adjustment for previous psychiatric contact, smoking during pregnancy, prepregnancy BMI and sleep, TSH levels above 4.0 mU/L were associated with an increased risk of depressive symptoms at six months postpartum.

The findings of our study showed heterogeneity in the methods used to investigate both thyroid alterations and PPD (Tables 2 and 3). According to Lewandowski et al. [33], when they evaluated baseline concentrations of free

T4, free T3, and TSH at 30-min intervals in 110 healthy pregnant women, in a significant number of patients, the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction could be misdiagnosed, not as a result of "disease", but as a result of physiological variation in TSH concentrations. Additionally, in 2021, Xing et al. [29] found that the TSH reference range was significantly influenced by sex, age, iodine intake, sample size, region and test methods and manufacturers. Therefore, for the reliability of the thyroid alteration in a sample, each laboratory must validate an appropriate TSH reference interval based on local conditions and based on the physiological variations of

pregnant women, postpartum women and the postpregnancy period.

Lambrinouadaki et al. [22] investigated whether thyroid function within the normal range affects the incidence of postpartum mood disorders. The findings indicated an association between the occurrence of postpartum mood disorders and prenatal thyroid function. Within normal limits, lower levels of free T3 and free T4 were associated with an increased incidence of mood disorders in the first postpartum week.

However, Albacar et al. [27] did not observe any association between thyroid function and PPD. All women who scored 9/10 on the EPDS at 8 weeks and 32 weeks postpartum were defined as likely cases of major depression. Among the 1053 women evaluated in the study, 8.3% were depressed. Although 14.4% had high levels of anti-TPO and slightly elevated TSH concentrations with normal free T4, no association was found between thyroid function and PPD. It was concluded that thyroid function at 48 h after delivery does not predict the risk of PPD. However, it may be that the observed anti-TPO positivity worsens thyroid function and that subsequent anti-TPO positivity may be associated with PPD, requiring additional investigations at multiple postpartum intervals. For Le Donne et al. [18], the risk of PPD and alexithymia is directly associated with thyroid autoimmunity. The risk of postpartum depression and alexithymia had a significant correlation with positive anti-TPO, suggesting that these mood disorders may have neurobehavioral consequences of an autoimmune attack (because of the anti-TPO circulation in the CSF and its possible cross-reactivity with brain autoantigens) [18, 32].

After analysis, we found that higher prevalence and incidence rates of depression and/or more severe complaints of depression have been reported in antithyroperoxidase antibody (TPOAb)-positive women by some authors [16, 21, 23–26], while others could not demonstrate such an association [17–20, 26]. Sylven et al. [26] evaluated depressive symptoms during each trimester and at four postpartum moments (6 weeks, 4 months, 8 months, and 12 months). A positive anti-TPO state was associated with an increased risk of self-reported depression of a single onset at four months postpartum but not at other postpartum time points. The longitudinal pattern of self-reported postpartum depression in the positive anti-TPO group was similar to the typical course of anti-TPO in the postpartum period. This suggests an overlap in the etiology of PPD and autoimmune thyroid dysfunction. By analyzing these results, we can assess thyroid function in women with PPD. Similarly, the results of Groer and Vaughan [25] suggest that the presence of positive anti-TPO in pregnant women and euthyroid mothers increases the possibility of a negative

dysphoric mood, especially of depressive symptoms that cannot be explained by stress or demographic factors.

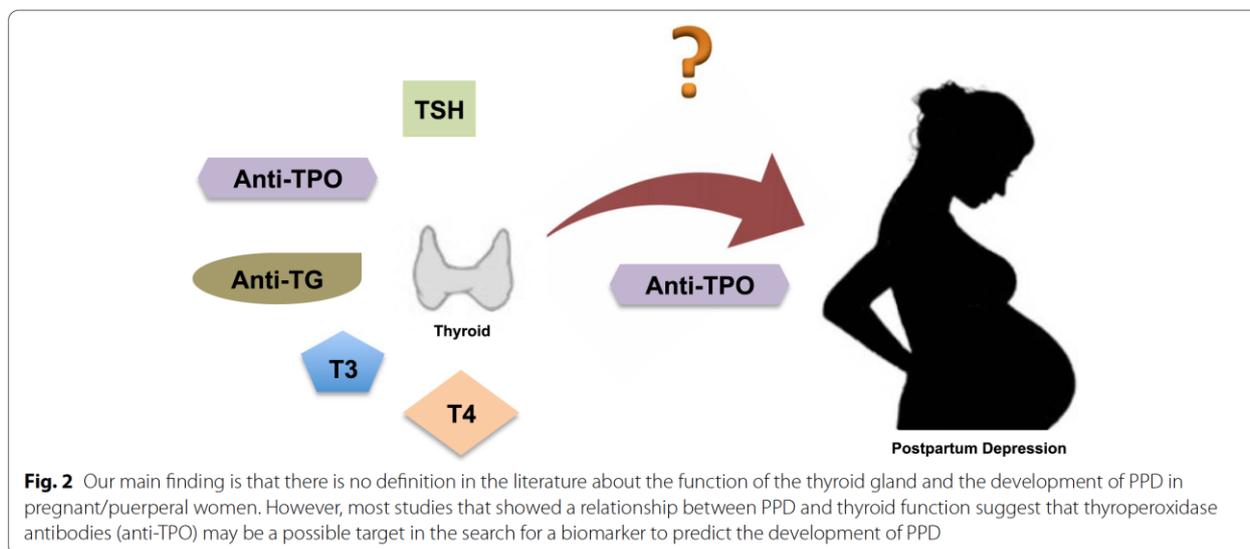
It is noteworthy that among the studies included in this work, the reference value for anti-TPO positivity varied; for example, levels above 19.6 KIU/L [23] and serum levels above 50 IU/mL [24]. For the reference values for TSH, the most indicated for the reliability of anti-TPO positivity is to compare the patient's anti-TPO value with that of the local laboratory reference. However, the studies found do not refer to adjustment for this possible confounding factor.

For the PPD detection or screening instruments, we found that the most used scale was the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), with cutoff values between 9 and more than 12 points (Table 3); nevertheless, in some studies, there was the use of other associated scales, such as the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Toronto Alexithymia Scale, the Hamilton Anxiety Scale, the Modified MINI Plus 5.0.0., the Perceived Stress Scale and the Mood States Profile Questionnaire [17–19, 21, 22], and even when used alone, the cutoff point differed between studies. The standardization of a gold diagnostic method is essential to guarantee the validity of the diagnosis of PPD in a population sample. The absence of this standardization in the studies found should be considered a limitation for the correct diagnosis of PPD.

Another limitation that should be considered in the studies addressed by this systematic review is the influence of the social conditions of pregnant women with PPD, since the development of PPD is also influenced by social factors, and these factors can have a more significant impact than a slight increase in anti-TPO. According to Zhang et al. [28], the most cited risk factors for PPD in the literature over the last 5 (five) years were lack of family or partner support, unplanned pregnancy, family or personal history of psychiatric illness, low education and being a minor. The research also concludes that social and emotional factors have more influence on the prevalence of PPD than economic factors.

Indeed, dysregulation of various endocrine systems has been implicated in the pathophysiology of both antenatal and postnatal depression [40, 41]. Research suggests that the etiology of perinatal depression involves a combination of social [42, 43], psychological [44, 45], and biological factors [40, 41, 46].

In summary, the studies comprising this systematic review suggest that associations may exist between anti-TPO-positive status during gestation and postpartum depression. However, further studies are needed that consider the aforementioned limitations and analyze different stages of the period because Anti-TPO fluctuates throughout gestation and the postpartum period [13, 14].



Conclusion

After analyzing these results, it is clear that the association between anti-TPO antibodies and PPD was previously examined with contradictory results. The studies carried out are heterogeneous in terms of study size, population studied, design (prospective, case-control, transversal), psychometric scale, and anti-TPO measures (different analysis methods and different cutoff points). Although some authors consider the status of positive anti-TPO antibodies to be a possible marker of vulnerability to depression (Fig. 2), it is not yet possible to conclude which are the mechanisms of thyroid function involved in the pregnancy-puerperal cycle and PPD.

Acknowledgements

Not applicable

Authors' contributions

MSc P.M. da S. Schmidt and MSc PhD A. Longoni shared authorship by both conducting the search, data extraction, and quality assessment, as well as sharing the work of writing the draft of the paper. Professor R.T. Pinheiro and Professor A.M. de Assis contributed to the manuscript planning and revision. All authors have approved the manuscript.

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).

Availability of data and materials

None.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The authors confirm that all of the research meets the ethics guidelines, including adherence to the legal requirements of the country where the study was performed.

Consent for publication

All authors give consent for publication.

Competing interests

The authors report no potential conflicts of interest.

Received: 16 August 2021 Accepted: 18 March 2022

Published online: 29 March 2022

References

- Gelaye B, Rondon MB, Araya R, Williams MA. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(10):973–82.
- Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel SC. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015;11:99–137.
- Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, Ebrahimi A, Bahrami M. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J Educ Health Promot*. 2017;6:60.
- Theme Filha MM, Ayers S, da Gama SG, Leal MoC. Factors associated with postpartum depressive symptomatology in Brazil: The Birth in Brazil National Research Study, 2011/2012. *J Affect Disord*. 2016;194:159–67.
- Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(4):291–303.
- Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res*. 2013;2013:182472.
- Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901–8.
- Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *Journal of clinical and diagnostic research*. *JCDR*. 2016;10(9):QC04-QC7.
- Le Donne M, Mento C, Settineri S, Antonelli A, Benvenega S. Postpartum Mood Disorders and Thyroid Autoimmunity. *Front Endocrinol*. 2017;8:91.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8 Suppl):S1–47.
- Keshavarzi F, Yazdchi K, Rahimi M, Rezaei M, Farnia V, Davarnejad O, et al. Postpartum depression and thyroid function. *Iran J Psychiatry*. 2011;6(3):117–20.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
- Glinoeer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:197–204.

14. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:645–53.
15. Bergink V, Kushner SA, Pop V, Kuijpers H, Lambregtse-van den Berg MP. Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. *Br J Psychiatry.* 2011;198(4):264–8.
16. Wesseloo R, Kamperman AM, Bergink V, Pop VJM. Thyroid peroxidase antibodies during early gestation and the subsequent risk of first-onset postpartum depression: A prospective cohort study. *J Affect Disord.* 2018;225:399–403.
17. Albacar G, Sans T, Martin-Santos R, Garcia-Esteve L, Guillamat R, Sanjuan J, et al. Thyroid function 48h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):738–42.
18. Kent GN, Stuckey BGA, Allen JR, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: Clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:429–38.
19. Ruschi GEC, Chambô-filho A, A. SJVL, Zandonade E, Mattar R. Alteração tireoidiana: um fator de risco associado à depressão pós parto? *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2009;9:6.
20. Lambrinouadaki I, Rizos D, Armeni E, Pliatsika P, Leonardou A, Sygelou A, et al. Thyroid function and postpartum mood disturbances in Greek women. *J Affect Disord.* 2010;121(3):278–82.
21. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ.* 1992;305:152–6.
22. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komproue IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;129:26–30.
23. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM.* 1996;89:429–35.
24. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:579–84.
25. Groer MW, Vaughan JH. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2013;42(1):E26–32.
26. Sylvén SM, Elenis E, Michelakos T, Larsson A, Olovsson M, Poromaa IS, et al. Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(7):1007–13.
27. Pedersen C, Leserman J, Garcia N, Stansbury M, Meltzer-Brody S, Johnson J. Late pregnancy thyroid-binding globulin predicts perinatal depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;65:84–93.
28. Zhang L, Li C, Wu S, Wang L, Qiao C. Maternal thyroid function during late pregnancy is not a risk factor for postpartum depression. *Psychiatry Res.* 2019;279:387–8.
29. Pedersen CA, Johnson JL, Silva S, Bunevicius R, Meltzer-Brody S, Hamer RM, et al. Antenatal thyroid correlates of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32:235–45.
30. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35(6):773–82.
31. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med.* 1979;1979(9):139–45.
32. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, Krymski M, Bhai I. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23:465–75.
33. Ijuin T, Douchi T, Yamamoto S, Ijuin Y, Nagata Y. The relationship between maternity blues and thyroid dysfunction. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24:49–55.
34. Saleh ES, El-Bahei W, El-Hadidy MA, Zayed A. Predictors of postpartum depression in a sample of Egyptian women. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;9:15–24.
35. Basraon S, Costantine MM. Mood disorders in pregnant women with thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:506–14.
36. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:809–14.
37. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproue IH, Essed GG, et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med.* 1991;324:1815–6.
38. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto. *Canada J Endocrinol Invest.* 1992;15:265–72.
39. Williams MD, Harris R, Dayan CM, Evans J, Gallacher J, Ben-Shlomo Y. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):484–92.
40. Meltzer-Brody S. New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13:89–100.
41. Serati M, Redaelli M, Buoli M, Altamura AC. Perinatal major depression biomarkers: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016;193:391–404.
42. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res.* 2001;50:275–85.
43. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:5–14.
44. Bunevicius R, Kusminskas L, Mickuviene N, Bunevicius A, Pedersen CA, Pop VJM. Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:324–9.
45. Zeng Y, Cui Y, Li J. Prevalence and predictors of antenatal depressive symptoms among Chinese women in their third trimester: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry.* 2015;15:66.
46. Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylvén S, Poromaa IS. Biological aspects of postpartum depression. *Women's Heal.* 2012;8:659–71.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



11. CAPÍTULO II – Manuscrito a ser submetido a Revista *Frontiers in Psychiatry* – Qualis A2

Can be glutathione a biomarker for suicide risk?

Paula Michele da Silva Schmidt ¹, Jéssica Puchalski Trettim ¹, Aline Longoni ¹, Mateus Grings ², Mariana Bonati de Matos ¹, Luciana de Avila Quevedo ¹, Fernanda Nedel ¹, Gabriele Ghisleni ¹, Guilhian Leipnitz ^{2,3}, 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 Graduate Program in Biological Sciences: Biochemistry, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil;

³ Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil;

Corresponding author:

Prof. Ricardo Tavares Pinheiro PhD
Postgraduate Program in Health and Behavior
Universidade Católica de Pelotas - UCPEL
373 St Gonçalves Chaves - 96015-560, Pelotas-RS
Tel: +5553.21288031
Email: ricardo.pinheiro@ucpel.edu.br

Abstract

Introduction: Suicide occupies a prominent place among the diseases that affect populations, mainly due to the broad family, psychosocial and economic impact. There is considerable evidence that psychiatric disorders are accompanied by the activation of neuro-immune and neuro-oxidative pathways. Glutathione (GSH) is a tripeptide with potent antioxidant action, especially in the brain. In clinical studies, a low concentration of GSH has been reported in some brain diseases, in this same context, experimental studies suggest that GSH acts as an endogenous neuromodulator of mood. **Objective:** To assess serum GSH levels in women at risk of suicide. **Methods:** This is a cross-sectional study, nested within a cohort study. From this cohort, 45 women were selected at 18 months postpartum, and the risk of suicide was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus) instrument, Module C. Blood was collected and stored for later analysis of the GSH. For data analysis, the SPSS program was used. To compare the nominal covariates with the outcome glutathione levels, the Student's t-test or analysis of variance (ANOVA) was used. Spearman's Correlation was performed for analysis between the quantitative covariates and the outcome. To analyze the interaction between the factors, multiple linear regression was performed. Bonferroni analysis was used as an additional/secondary result to visualize differences in glutathione levels according to risk severity. After the adjusted analysis, p-values <0.05 were considered statistically significant. **Results:** The percentage of suicide risk observed in our sample of women at 18 months postpartum was 24.4% (n=11). After adjusting for the independent variables, only the presence of risk of suicide remained associated with the outcome (β 0.173; p=0.007). Likewise, we verified the difference in glutathione levels according to the degree of suicide risk, observing a significant association between the differences in glutathione means in the group of women with moderate to high risk compared to the reference group (no suicide risk) (p=0.009). **Conclusion:** Our findings suggest that GSH may be a potential biomarker or etiologic factor in women at moderate to high risk of suicide. However, an increase in the sample size and a follow-up study is necessary for a better understanding of the results.

Key-words: Glutathione; Antioxidants; Psychiatric Disorders; Suicide Risk; Suicide.

Introduction

Suicide takes a featured place among the illnesses that affect populations, mainly due to the broad family, psychosocial and economic impact. More than 800,000 people worldwide commit suicide annually and it is estimated that, for each completed case, there are more than 20 attempts. In Brazil, the suicide mortality rate is about 5.5 deaths per 100,000 inhabitants, with about 10,000 suicide deaths annually (1). While not every person who attempts suicide has a mental illness, the vast majority suffer from depression (2). It is estimated that the lifetime risk of suicide in people with depression is 6 to 15% (3), with a man's risk of suffering from the disease being 11%, while that of a woman can reach 18,6% (2).

Interventions have emerged to prevent suicide, but what makes prevention difficult is precisely not knowing the situations that influence suicidal ideation or behavior. In addition, several studies have sought more effective alternatives for the drug treatment of individuals with suicidal behavior. Glutaminergic dysregulation has already been identified as a potential pathological pathway in psychiatric disorders, including depression and schizophrenia (4;5). As well, oxidative damage and redox dysregulation appear to play important roles in the pathogenesis of psychiatric disorders due to the brain's vulnerability to oxidative stress (6).

Glutathione (GSH, L- γ -glutamyl-L-cystenylglycine) is an endogenous antioxidant found in many tissues, however in the brain it plays a major role and is widely used by neurons to neutralize oxidative stress and maintain neural cell functionality and viability adequate (7). However, low concentrations of GSH have been reported in some of the major psychiatric disorders (8, 9, 10), including major depressive disorder (11), bipolar disorder (12) and schizophrenia (13, 14, 15, 16, 17).

Furthermore, the literature shows that stressful conditions (shock) increase brain energy demand, which results in an increase in reactive oxygen species (ROS) and consequently a decrease in GSH levels in the cerebral cortex of mice, an effect that was reversed by antidepressants (18). GSH may be an endogenous neuromodulator of mood (19, 20). Thus, our study hypothesis is that women with suicidal ideation and/or behavior present cerebral redox imbalance resulting in a decrease in blood GSH levels. Thus, the objective was to evaluate the serum levels of GSH in women at risk of suicide and to verify the direct association of GSH with suicidal ideation and/or behavior.

Methods

A cross-sectional study was carried out, nested in a cohort initiated with pregnant women through multistage sampling, with census sectors delimited by the Brazilian Institute of Statistics (IBGE) as primary sampling units. To meet the inclusion criteria in the current study, all participants should have participated in the follow-up assessment 18 months after delivery, fully responded to the instruments used in this study, and allowed blood collection. Women with a history of autoimmune diseases (lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus), diagnosed with Generalized Anxiety Disorder, with a report of abusive use of some psychoactive substance, and women who were undergoing psychotherapeutic or pharmacological treatment were excluded from the study. Data collection for the central project began in May 2016. The entire team was previously trained to interview and collect blood from women at 18 months postpartum. More details and results about the major project's main objectives can be found in other publications of our group (21, 22).

The instrument used to assess the risk of suicide in this research was the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI Plus), module C (23). The MINI is a brief standardized diagnostic interview (15-30 minutes), compatible with the criteria of the

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and the International Classification of Diseases (ICD-10), which is intended for use in clinical practice and research in primary care and psychiatry. Current suicide risk is considered to be planned in the last month and some attempts throughout life and can be classified as low, moderate, or high risk (23).

For this study, 45 women from the central project were selected, all of them participating in the 18-month postpartum phase and coming from an initial selection that considered a diagnosis of mood disorders. For further analysis of the degree of suicide risk, participants were allocated to the following study groups: low suicide risk group, moderate or high suicide risk group, and no suicide risk group.

The collection of biological material to assess the serum levels of glutathione was performed by venipuncture and stored at -80°C for further analysis of blood parameters. The GSH dosage was analyzed according to Brown and Armstrong (24). Samples (approximately 0.09 mg of protein) were treated with 2% metaphosphoric acid (1:1) and centrifuged at 7000g for 10 min for deproteination. An aliquot of supernatant (30 μL) was then added to a medium containing 185 μL of 100 mM sodium phosphate buffer, pH 8.0, with 5 mM EDTA, and 15 μL ophthaldialdehyde (1 mg/mL in methanol), and incubated for 15 min at room temperature. in a dark room. The fluorescence was measured at 350 (excitation) and 420 (emission) nm. A calibration curve was prepared using a GSH standard solution (0.001–1 mM) and the results were expressed as nmol GSH/mg protein.

After coding the instruments, double data entry was performed in the EpiData 3.1 program to test typing inconsistencies. For data analysis, the Statistical Package for the Social Sciences program was used. To compare the nominal covariates (economic level and suicide risk) with the outcome glutathione levels, the Student's t-test or analysis

of variance (ANOVA) was used. Spearman's correlation was performed for analysis between the quantitative covariates (age and education) and the outcome. To analyze the interaction between the factors, multiple linear regression was performed. Bonferroni analysis was used as an additional/secondary result to visualize differences in glutathione levels according to risk severity. After the adjusted analysis, p-values <0.05 were considered statistically significant.

The development of this study is nested within a larger project entitled "Maternal neuropsychiatric disorders in the pregnancy-puerperal cycle: early detection and intervention and its consequences in the family triad", previously approved by the Research Ethics Committee (CEP) of UCPel, under the number 47807915.4.0000.5339. All participants signed the Free and Informed Consent Term (FICT).

Results

Analyzing Table 1, of the total number of women participating in this study (n=45), the mean age was 27.67 years (SD=5.372; min.=17; max.=37), schooling had a mean of 11.58 complete years of schooling (SD=3.876) and the predominant social class in our sample was C (71.1%; n=32). The percentage of suicide risk observed in our sample of women at 18 months postpartum was 24.4% (n=11) and of women without suicide risk was 75.6% (n=34). Regarding the bivariate analysis, Table 1 also shows an association between GSH levels and the risk of suicide (p=0.002).

All independent variables were taken into multiple analysis by linear regression in order to adjust for the effect of suicide risk (primary exposure) on glutathione levels (outcome). After adjustment, only the presence of risk of suicide remained associated with the outcome (β 0.173; p=0.007).

According to the degree of suicide risk, 13.3% (n=6) of the women had a low risk of suicide and 11.1% (n=5) had a moderate to high risk. In Figure 1, as an additional analysis by Bonferroni, we verified the differences in glutathione levels according to the degree of suicide risk, observing a significant association between the differences in glutathione means in the group of women with moderate to high risk compared to the reference group (without risk of suicide).

Discussion

Unfortunately, the incidence of suicide is increasing and now represents the leading cause of mortality for people aged 15 to 44 years (2). Our sample was within this age group and this may explain the high prevalence of women at risk of suicide in this study. It is also worth mentioning that the selection of women for our study was carried out by convenience, since the participants were part of another follow-up study, which affected the sample size of the study, which may be these limitations for the interpretation of our results. However, the present work presents highly promising results from the translational point of view, where we confirm the hypothesis of the study demonstrating that women with suicidal ideation and/or behavior present cerebral redox imbalance resulting in a decrease in blood GSH levels.

While the risk of deaths and suicide attempts is lower during and shortly after pregnancy than in the general female population, suicides account for up to 20% of all postpartum deaths and represent a leading cause of mortality. in the peripartum period, which corroborates the high prevalence of suicide risk in our sample of women (25). According to Hirst and Moutier (25), the transition to parenthood is a stressful event in life, and exposure to such events can trigger the first episodes of mania or potentially severe mixed states. Furthermore, the increased risk of suicide is related to stressors such

as life events (26). The percentage of women in our sample at risk of suicide (24.4%) at 18 months postpartum was of concern from the point of view of women's health.

Under basal physiological conditions, there is a controlled balance between pro-oxidant molecules and antioxidant molecules, and an imbalance between these molecules is called oxidative stress (27). Glutathione is the main antioxidant in the brain and recent post-mortem and genetic data support its involvement in the pathophysiology of bipolar disorder (28, 29, 30). GSH is therefore a sensitive and reliable endogenous marker of oxidative stress. A post-mortem study showed lower levels of GSH in the prefrontal cortex of patients with Major Depressive Disorder (MDD), bipolar disorder and schizophrenia when compared to healthy controls (29). In our study we found lower levels of GSH in women at risk of suicide. In line with our result, in 2017, Freed et al. (30) suggested that a lower GSH may be a potential marker of MDD early in the course of the disease. GSH levels in the occipital cortex were lower in adolescents with MDD compared to controls. It should also be noted that MDD in adolescents is associated with a high risk of suicide (31).

Other studies examining blood serum and plasma GSH concentrations have also identified significantly lower GSH in MDD patients compared with healthy patients (32, 33). In addition, lower brain levels of GSH were found in rodents with symptoms of depression (34, 35). More relevantly, using magnetic resonance imaging, SHUNGU et al. (36) measured and then compared occipital cortex (COC) GSH levels in unmedicated adults with MDD to healthy participants and found 21% lower GSH levels in MDD patients. Similarly, another recent ¹H MRS study reported lower in vivo levels of GSH in the COC of unmedicated adults with MDD versus healthy controls (37). When we evaluated the degree of suicide risk, we found that serum GSH levels were significantly lower for moderate to high suicide risk than for women without suicide risk, suggesting

an association of glutathione with the degree of suicide risk. However, in contrast to our findings, for Freed et al. (30), glutathione levels did not correlate with MDD severity.

Oxidative damage and redox dysregulation appear to play important roles in the pathogenesis of psychiatric disorders due to the brain's vulnerability to the toxic effects of oxygen-free radicals (6). Regarding studies of potential treatments, N-acetylcysteine (NAC) is believed to exert therapeutic antioxidant effects as a substrate for glutathione synthesis. NAC readily crosses the blood-brain barrier providing a cysteine substrate for GSH synthesis in the brain, in addition to acting directly as a scavenger of reactive oxygen species (38). Hans et al. (39) suggest that NAC may have potential use as an adjunct to fast-acting treatment in major depressive disorder. Although preliminary, our findings appear to imply reduced glutathione as a potential biomarker or etiologic factor among women at risk of suicide, with therapeutic implications. For example, NAC may be one such therapeutic strategy as it restores GSH and has been investigated as a therapeutic agent in adults with various neuropsychiatric disorders (38, 40) According to the results of a recent meta-analysis, NAC was moderately effective in relieving depressive symptoms in adults with MDD, bipolar disorder, and other psychiatric conditions (41; 39). Furthermore, NAC evidenced antidepressant-like effects in rodent models of depression, directly through its role as an antioxidant (42, 43).

Mechanisms of oxidative stress have been implicated in the pathogenesis of psychiatric disorders. This hypothesis has a theoretical appeal, as the brain is considered particularly vulnerable to oxidative damage for several reasons. These include its comparatively high utilization of oxygen and therefore generation of free radical byproducts, its modest antioxidant defenses, its lipid-rich constitution that provides substrates ready for oxidation, the reducing potential of certain neurotransmitters, and the presence of redox-catalytic metals, as like iron and copper (44, 45). This intrinsic

oxidative vulnerability of the brain, together with growing evidence of neurodegenerative changes associated with many psychiatric syndromes, suggesting that oxidative damage may be a plausible pathogenic candidate.

Conclusion

The present study has contributed evidence in support of a role of oxidative stress in psychiatric disorders and is the first study to our knowledge that examined GSH in women at risk for suicide. If replicated in a larger sample, the present finding of GSH deficit in women at risk of suicide may provide important information for the development of new paradigms of assessment, prevention and treatment. As stated earlier, although preliminary, these findings seem to imply GSH as a potential biomarker or etiologic factor among women at moderate to high risk of suicide, and according to the literature, with therapeutic implications. For example, NAC, which restores GSH, has been investigated as a therapeutic agent in adults with various neuropsychiatric disorders. Future studies evaluating glutathione with a larger sample size and in a longitudinal study, as well as the use of NAC as a suicide risk reducer, seem justified.

References

1. Storino BD, Campos CF, Chicata LCO, Campos MA, Matos MSC, Nunes RMCM, et al. Atitudes de profissionais da saúde em relação ao comportamento suicida. *Cad. Saúde Colet.* 2018;26(4):369-77. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201800040191>
2. World Health Organisation. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: 2014.
3. Davies S, Naik PC, Lee AS. Depression, suicide, and the national service framework. *BMJ: British Medical Journal.* 2001;322(7301):1500–1. Epub 2001/06/23. doi: 10.1136/bmj.322.7301.1500.
4. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009;61(2):105–23. Epub 2009/06/02. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.05.005 .
5. Yolland CO, Hanratty D, Neill E, Rossell SL, Berk M, Dean OM, et al.. Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2020;54(5):453–66. doi: 10.1177/0004867419893439
6. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851–76. Epub 2008/01/22. doi: 10.1017/S1461145707008401
7. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-760. doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.003431
8. Smythies JR. Oxidative reactions and schizophrenia: a review-discussion. *Schizophr Res.* 1997;24(3):357-364. doi:10.1016/s0920-9964(97)00005-4
9. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Bush AI. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008c;29:346–51.
10. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(12):1955-1962. doi:10.1517/14728220802517901
11. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. 2004. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004;19:89–95.
12. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 2007;41:523–29.

13. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2008;111:135–44.
14. Do, K.Q., Trabesinger, A.H., Kirsten-Krüger, M., Lauer, C.J., Dydak, U., Hell, D., Holsboer, F., Boesiger, P., Cuénod, M., 2000. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3721–3728.
15. Tomic, M., Ott, J., Barral, S., Bovet, P., Deppen, P., Gheorghita, F., Matthey, M.L., Parnas, J., Preisig, M., Saraga, M., Solida, A., Timm, S., Wang, A.G., Werge, T., Cuénod, M., Do, K.Q., 2006. Schizophrenia and oxidative stress: glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 586–592.
16. Gysin, R., Kraftsik, R., Sandell, J., Bovet, P., Chappuis, C., Conus, P., Deppen, P., Preisig, M., Ruiz, V., Steullet, P., Tomic, M., Werge, T., Cuénod, M., Do, K.Q., 2007. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 16621–16626
17. Matsuzawa, D., Obata, T., Shirayama, Y., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., Takanashi, J., Matsuda, T., Shimizu, E., Ikehira, H., Iyo, M., Hashimoto, K., 2008. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3 T 1H-MRS study. *PLoS ONE* 3, e1944.
18. Pal SN, Dandiya PC (1994). Glutathione as a cerebral substrate in depressive behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 48: 845-51.
19. ROSA, JM. Estudo do mecanismo de ação antidepressiva da glutathione em camundongos. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. 2005.
20. Zalachoras I, Hollis F, Ramos-Fernández E, et al. Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;114:134-155. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.03.015
21. Pinheiro RT, Trettim JP, de Matos MB, 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. doi:10.1016/j.jad.2021.04.031
22. Pinheiro RT, Souza LDM, Trettim JP, 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. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.01.061
23. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2000;22:106-15.

24. Browne RW, Armstrong D. Reduced glutathione and glutathione disulfide. *Methods Mol Biol.* 1998;108:347-352. doi:10.1385/0-89603-472-0:347
25. Hirst KP, Moutier CY. Postpartum major depression. *Am Fam Physician.* 2010;82(8):926-33.
26. Quevedo L, Silva RA, Coelho F, Pinheiro KA, Horta BL, Kapczinski F, et al. Risk of suicide and mixed episode in men in the postpartum period. *J Affect Disord.* 2011;132(1-2):243-6.
27. ROHENKOHL C C, CARNIEL A P, COLPO E. Consumo de Antioxidantes Durante Tratamento Quimioterápico. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 24, p. 107-112, 2011.
28. Fullerton JM, Tiwari Y, Agahi G, Heath A, Berk M, Mitchell PB, Schofield PR. Assessing oxidative pathway genes as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12(5):550-6.
29. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1069-74.
30. Freed RD, Hollenhorst CN, Weiduschat N, et al. A pilot study of cortical glutathione in youth with depression. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2017;270:54-60. doi:10.1016/j.psychresns.2017.10.001
31. Asarnow, J.R., Baraff, L.J., Berk, M., Grob, C., Devich-Navarro, M., Suddath, R., Piacentini, J., Tang, L., 2008. Pediatric emergency department suicidal patients: twosite evaluation of suicide ideators, single attempters, and repeat attempters. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47, 958–966. <http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181799ee8>.
32. Kodydkova, J., Vavrova, L., Zeman, M., Jirak, R., Macasek, J., Stankova, B., Tvrzicka, E., Zak, A., 2009. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin. Biochem.* 42, 1368–1374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem>. 2009.06.006.
33. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Uytterhoeven, M., Vrydags, N., Bosmans, E., 2011. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 32, 133–140.
34. de Souza, F.G., Rodrigues, M.D., Tufik, S., Nobrega, J.N., D'Almeida, V., 2006. Acute stressor-selective effects on homocysteine metabolism and oxidative stress parameters in female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 85, 400–407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2006.09.008>.

35. Zafir, A., Banu, N., 2009. Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. *Indian J. Biochem. Biophys.* 46, 53–58.
36. Shungu, D.C., Weiduschat, N., Murrough, J.W., Mao, X., Pillemer, S., Dyke, J.P., Medow, M.S., Natelson, B.H., Stewart, J.M., Mathew, S.J., 2012. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed.* 25, 1073–1087. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.2772>.
37. Godlewska, B.R., Near, J., Cowen, P.J., 2015. Neurochemistry of major depression: a study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology* 232, 501–507. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3687-y>.
38. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(2):78-86. doi:10.1503/jpn.100057
39. Hans D, Rengel A, Hans J, Bassett D, Hood S. N-Acetylcysteine as a novel rapidly acting anti-suicidal agent: A pilot naturalistic study in the emergency setting. *PLoS One.* 2022;17(1):e0263149. Published 2022 Jan 28. doi:10.1371/journal.pone.0263149
40. Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C., Frye, R., 2015. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 294–321. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.015>.
41. Fernandes, B.S., Dean, O.M., Dodd, S., Malhi, G.S., Berk, M., 2016. N-acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 77, E457–E466. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.15r09984>.
42. Ferreira, F.R., Biojone, C., Joca, S.R., Guimaraes, F.S., 2008. Antidepressant-like effects of N-acetyl-L-cysteine in rats. *Behav. Pharmacol.* 19, 747–750. <http://dx.doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283123c98>.
43. Smaga, I., Pomierny, B., Krzyzanowska, W., Pomierny-Chamiolo, L., Miszkiel, J., Niedzielska, E., Ogorka, A., Filip, M., 2012. N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 39, 280–287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.018>.
44. Halliwell B (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of Neurochemistry* 97, 1634–1658.
45. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 39, 44–84.

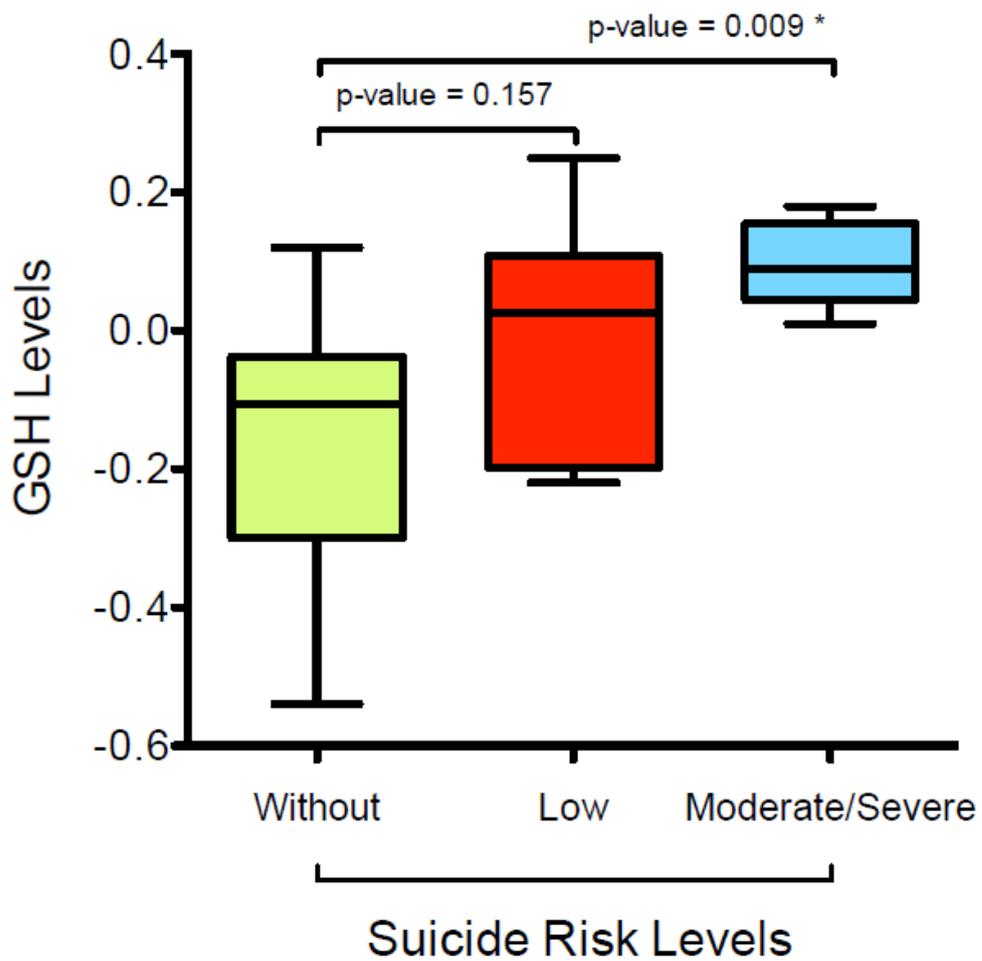
Table 1. Analysis of the serum level of glutathione according to age, education in years, social class (A/B, C and D/E) and risk of suicide diagnosed by MINI-Plus (Yes/No) of women at 18 months postpartum.

Variables	Glutathione Reduced						
	Bivariate analysis				Multivariate analysis		
	Average (\pm SD)	R		p- value	β	CI 95%	p-value
Age (years)	27,67 (5,37)	0,29	-	0,049	0,007	-0,003;0,017	0,165
Education (in years of study)	11,58 (3,88)	-0,67	-	0,660	-0,003	-0,020;0,014	0,747
	N (%)	Average	SD				
Social Class				0,117	0,040	0,081;0,161	0,510
A/B	08 (17,8)	-0,08	0,18	-	-	-	-
C	32 (71,1)	-0,14	0,19	-	-	-	-
D/E	05 (11,1)	0,04	0,08	-	-	-	-
Suicide Risk				0,002*	0,173	0,050;0,296	0,007*
No	34 (75,6)	-0,15	0,17	-	-	-	-
Yes	11 (24,4)	0,04	0,14	-	-	-	-

*Significance level 5%; SD=Standard Deviation;
CI=Confidence Interval.

Figure legends

Figure 1. Post-hoc analysis by Bonferroni of the serum glutathione reduced (GSH) level according to the degree of suicide risk classified by MIN-Plus (without, low, and moderate/severe risk) of women at 18 months postpartum.



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No capítulo I, os estudos que compuseram a revisão sistemática sugerem que podem existir associações entre o status anti-TPO positivo durante a gestação e a depressão pós-parto. No entanto, são necessários mais estudos que analisem as diferentes fases do período, pois o Anti-TPO oscila ao longo da gestação e no pós-parto. Assim, os resultados apresentados no Capítulo I foram de acordo com a hipótese elaborada no projeto de pesquisa. Nós observamos que associação entre anticorpos anti-TPO e a DPP foi previamente examinada com resultados contraditórios. Os estudos selecionados na nossa revisão são heterogêneos quanto ao tamanho do estudo, população estudada, delineamento (prospectivo, caso - controle, transversal), escala psicométrica e medidas de anti-TPO (diferentes métodos de análise e diferentes pontos de corte). Apesar, de alguns autores, considerarem o estado de anticorpos anti-TPO positivo um possível marcador de vulnerabilidade à depressão, ainda não se pode concluir quais são os mecanismos da função tireoidiana envolvidos no ciclo gravídico-puerperal e na DPP.

O Capítulo II apresenta resultados altamente promissores do ponto de vista translacional, contribuindo com evidências que apoiam à associação do estresse oxidativo aos transtornos psiquiátricos, sendo o primeiro estudo a examinar a GSH em mulheres com risco de suicídio. Se replicado em uma amostra maior, o presente achado de redução de GSH em mulheres com risco de suicídio pode fornecer informações importantes para o desenvolvimento de novos paradigmas de avaliação, prevenção e tratamento.

Nossos estudos avançaram a busca por biomarcadores de transtornos neuropsiquiátricos no ciclo gravídico puerperal e puderam redefinir o papel das alterações tireoidianas e da glutatona na triagem dos transtornos mentais.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para gestantes maiores de idade.



**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: gravidezcidadabebesaudavel@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 do (a) Entrevistador(a) Assinatura da Participante

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido para menores de idade



**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: gravidezcidadabebesaudavel@gmail.com; Telefones: (53)2128-8246

Eu, _____, na condição de _____, autorizo _____, a participação como voluntária, assim como a de seu bebê, na 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 informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Declaro que autorizo e concordo com a participação de _____, neste estudo, assim como seu/sua filho(a) _____ participem da avaliação.

Pelotas, ____ de _____ de 201_.

Assinatura Entrevistador(a) Assinatura do Responsável

ANEXO C - Carta de aprovação do comitê de ética da instituição.

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL

**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

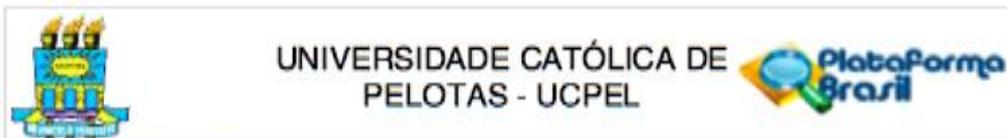
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.729.853

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 presente 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		Acelto
Outros	Adendogates.pdf	30/08/2016 09:56:56	RICARDO TAVARES PINHEIRO	Acelto
Outros	cep rtp justificativa.pdf	31/07/2015 17:10:51		Acelto
Outros	MOTOR SCALE.pdf	30/07/2015 19:45:48		Acelto
Outros	MINI 500 Plus (1).pdf	30/07/2015 19:38:48		Acelto
Outros	Instrumento Gates MOCA.pdf	30/07/2015 19:34:51		Acelto
Outros	Instrumento GATES.pdf	30/07/2015 19:29:25		Acelto

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.fche.br

ANEXO D – 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)MANÍACO).
- 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 <u>OU</u> 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 ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
	b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
<i>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).</i>						
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		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

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		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

A10 COTAR SIM SE A7a = SIME A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

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

Inventário de Depressão de Beck (BDI – II)

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

1. Tristeza

- (0) Não me sinto triste.
 (1) Eu me sinto triste grande parte do tempo.
 (2) Estou triste o tempo todo.
 (3) Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo

- (0) Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.
 (1) Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.
 (2) Não espero que as coisas dêem certo para mim.
 (3) Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

3. Fracasso passado

- (0) Não me sinto um(a) fracassado(a).
 (1) Tenho fracassado mais do que deveria.
 (2) Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
 (3) Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

4. Perda de prazer

- (0) Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas que eu gosto.
 (1) Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
 (2) Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.
 (3) Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

5. Sentimentos de culpa

- (0) Não me sinto particularmente culpado(a).
 (1) Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que eu fiz e/ou que deveria ter feito.

- (2) Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.
- (3) Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.

6. Sentimentos de punição

- (0) Não sinto que estou sendo punido(a).
- (1) Sinto que posso ser punido(a).
- (2) Eu acho que serei punido(a).
- (3) Sinto que estou sendo punido(a).

7. Auto-estima

- (0) Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
- (1) Perdi a confiança em mim mesmo(a).
- (2) Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).
- (3) Não gosto de mim.

8. Autocrítica

- (0) Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
- (1) Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
- (2) Eu me critico por todos os meus erros.
- (3) Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamentos ou desejos suicidas

- (0) Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- (1) Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
- (2) Gostaria de me matar.
- (3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. Choro

- (0) Não choro mais do que chorava antes.
- (1) Choro mais agora do que costumava chorar.
- (2) Choro por qualquer coisinha.
- (3) Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11. Agitação

- (0) Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- (1) Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- (2) Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
- (3) Estão tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12. Perda de interesse

- (0) Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
- (1) Estou menos interessado(a) pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
- (2) Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.
- (3) É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão

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

14. Desvalorização

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

15. Falta de energia

- (0) Tenho tanta energia hoje como sempre tive.

- (1) Tenho menos energia do que costumava ter.
- (2) Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- (3) Não tenho energia suficiente para nada.

16. Alterações no padrão de sono

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

17. Irritabilidade

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

18. Alterações de apetite

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

19. Dificuldade de concentração

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

20. Cansaço ou fadiga

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

21. Perda de interesse por sexo

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

SOMAR PONTUAÇÃO DAS QUESTÕES 01 ATÉ 21: __ __

Sistema de pontos para averiguação da classe social, segundo o Critério de Classificação Econômica - Brasil, do ano de 2015.

- Variáveis

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputadores	0	3	6	8	11
Lava louça	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora de roupa	0	2	2	2	2

- Grau de instrução do chefe de família

Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7

- Acesso a serviços públicos

Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

- Cortes do Critério Brasil 2015

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16

- Estimativa para a Renda Média Domiciliar para os estratos do Critério Brasil 2015

Estrato Sócio Econômico	Renda Média Domiciliar
A	20.272,56
B1	8.695,88
B2	4.427,36
C1	2.409,01
C2	1.446,24
D-E	639,78