

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

ANA CLAUDIA DA SILVA BATISTA

BIOMARCADORES LIPÍDICOS: EXISTE UMA RELAÇÃO COM A DEPRESSÃO?

**NATAL
2022**

ANA CLAUDIA DA SILVA BATISTA

BIOMARCADORES LIPÍDICOS: EXISTE UMA RELAÇÃO COM A DEPRESSÃO?

Monografia apresentada ao curso de graduação em Biomedicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Nicole Leite Galvão Coelho.

NATAL
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA

A Monografia “**Biomarcadores Lipídicos: Existe uma relação com a depressão?**” elaborada por Ana Claudia da Silva Batista e aprovada por todos os membros da Banca examinadora foi aceita pelo Curso de Biomedicina e homologada pelos membros da banca, como requisito parcial à obtenção do título de **BACHAREL EM BIOMEDICINA** pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE.

Natal, 15 de dezembro de 2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nicole Leite Galvão Coelho
Orientadora
Departamento de Fisiologia e comportamento - UFRN

Prof. Dr. Bruno Lobão Soares
Examinador 1
Departamento De Biofísica e Farmacologia - UFRN

Dra. Fernanda Palhano Xavier de Fontes
Examinador 2
Instituto do cérebro- UFRN

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - Centro de Biociências - CB

Batista, Ana Claudia da Silva.

Biomarcadores lipídicos: existe uma relação com a depressão? / Ana Claudia da Silva Batista. - 2022.
28 f.: il.

Monografia (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Graduação em Biomedicina. Natal/RN, 2022.

Orientadora: Profa. Dra. Nicole Leite Galvão Coelho.

1. Colesterol - Monografia. 2. Lipídios séricos - Monografia. 3. Depressão unipolar - Monografia. 4. MADRS - Monografia. I. Coelho, Nicole Leite Galvão. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BSCB
547.922

CDU

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a toda minha família, especialmente meus pais por terem aguentado tanto e se esforçado tanto para que eu conseguisse ser a primeira da família a entrar na universidade. Ana e Expedito, esse diploma é tão de vocês quanto o meu. O sacrifício valeu a pena. Sem vocês eu não seria nada. Obrigada por tudo!

Quero agradecer aos meus amigos que durante esses 5 anos e após muitos vácuos no WhatsApp ainda continuaram ao meu lado. Um agradecimento especial a Gabriel e Héliida, que foram mais que amigos, se tornaram minha segunda família. Obrigada por todas as conversas, conselhos, lágrimas e sorrisos. Quero agradecer a Shirley, Isabella, Beatriz, Ana Beatriz, por todo o apoio durante esses 5 anos e por todos os momentos. Quero agradecer a minha dupla da vida, Mark por estar sempre ao meu lado, e neste período tão estressante e tão corrido, ter me “aguentado”, me escutado e me apoiado quando mais precisei.

Agradeço a professora Nicole Galvão, por toda paciência e dedicação. Por todo conhecimento compartilhado, e por ser um exemplo de pesquisadora, docente e mulher. Você me inspira. Quero agradecer também a todos os professores do curso de Biomedicina, por todo carinho, suporte, ensino de qualidade mesmo com a pandemia.

Agradeço também a Geovan, pela imensa resiliência, atenção e paciência, você foi muito importante. Obrigada também, a ansiedade e eficiência, vulgo Raíssa e Deuel, por todas as risadas, palavras de conforto e apoio durante as manhãs antes das coletas. Quero agradecer a Lilian, por ter contribuído tanto para o meu aprendizado, por ter me ensinado muito de uma forma tão leve, por ser tão humana.

Quero agradecer a Marília Maria, Giovanna, Izamara e Jean, pelas “manhãs do lanche” no Hemonorte, todas as risadas e fofocas deixaram os dias estressantes mais leves.

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Norte, por ter me acolhido e me ajudado neste longo e maravilhoso caminho.

RESUMO

A depressão maior (DM) é um transtorno cada vez mais prevalente no mundo, entretanto a sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida. Um melhor entendimento da neurobiologia da DM se torna importante no sentido de aprimorar os tratamentos, o rastreamento e diagnóstico desse transtorno. Nesse cenário, os lipídios plasmáticos surgem como biomarcadores promissores, no entanto, a relação entre estes e a severidade da DM é ainda pouco compreendida, principalmente quando se considera o índice de massa corporal (IMC) como um confundidor dessa relação. Neste contexto, o presente trabalho investigou o perfil lipídico de 122 pacientes com depressão unipolar, correlacionando-os com a severidade da depressão e o IMC. Foi observado que pacientes com DM grave apresentaram maiores concentrações de triglicérides quando comparados aos pacientes com depressão leve-moderada, controlando o IMC. Para o HDL foi observado que quanto maior os sintomas depressivos, menor as concentrações desse lipídio. Para LDL, LDL/HDL e colesterol total não foram observados resultados significativos. Dentre os lipídios analisados, apenas os triglicérides dos pacientes graves estavam acima dos valores de referência populacional. A redução do HDL, que é um lipídio essencial para síntese de moléculas reguladoras, e o aumento do triglicérides, que são moléculas inflamatórias, apontam para um prejuízo na qualidade do perfil lipídico ao longo da severidade da DM, que por sua vez, pode estar relacionada a disfunções fisiológicas e alterações emocionais observadas nesse transtorno. Vale ressaltar que poucos estudos na literatura investigaram a relação entre a severidade da DM e os biomarcadores lipídicos, principalmente controlando o IMC. Dessa forma, se faz necessário novos estudos para entender melhor o papel destes biomarcadores na fisiopatologia da depressão.

Palavra-Chave: Colesterol, lipídios séricos, depressão unipolar, MADRS, Severidade

ABSTRACT

Major depression (MD) is an increasingly prevalent disorder worldwide, though its pathophysiology is still not fully understood. A better understanding of the neurobiology of MD becomes the key to improve treatments, screening and diagnosis of this disorder. In this scenario, plasma lipids emerge as promising biomarkers. However, the relationship between them and MD severity is still poorly understood, especially when considering body mass index (BMI) as a confounder in this relationship. In this context, the present study investigated the lipid profile characterization in 122 patients with unipolar depression, correlating it with the severity of MD and the BMI. It was noticed that patients with severe MD had higher concentrations of triglycerides when compared to patients with mild-moderate depression, controlled by BMI. For HDL, we observed that the higher the depressive symptoms, the lower the lipid concentrations. For LDL, LDL/HDL and total cholesterol, no significant results were found. Among the lipids analyzed, only the triglycerides of severe MD were above the population reference values. The reduction of HDL, an essential lipid for the synthesis of regulatory molecules, and the increase of triglycerides, inflammatory molecules, suggest a quality loss of the lipid profile throughout the severity of MD, which consequently may be related to physiological dysfunctions and emotional changes in this disorder. It is noteworthy that few past studies have investigated the relationship between MD severity and plasma lipid biomarkers, mainly using BMI as a confounder. Thus, further studies are needed to comprehend the role of these biomarkers in the pathophysiology of depression.

Keywords: Cholesterol, serum lipid, unipolar depression, MADRS, Severity

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral:	13
2.2 Objetivos específicos	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1 Triagem	13
3.2 Coleta de sangue	14
3.3 Dosagem dos lipídios	14
3.4 Índice de massa corporal (IMC)	15
3.5 Análise estatística	15
4. RESULTADOS	16
4.1 Triglicerídeos	16
4.2 Colesterol HDL	17
4.3 Colesterol Total	17
4.4 Colesterol LDL	18
5. DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	22
7. REFERÊNCIAS	23

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Depressão maior
G	Grave
HDL	High density lipoprotein
HPA	Hipotálamo hipófise adrenal
HUOL	Hospital Universitário Onofre Lopes
IMC	Índice de massa corporal
JASP	Jeffreys's Amazing Statistics Program
LDL	Low density lipoprotein
LM	Leve-Moderada
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
OMS	Organização mundial da saúde
TG	Triglicerídeos
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Níveis médios de triglicerídeos entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). Barras denotam intervalo de confiança (95%). * $p < 0,05$. A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio. 15

Figura 2: A) Níveis médios de HDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio. B) Correlação significativa negativa ($p < 0,05$, $r = -0,219$) entre as concentrações. 16

Figura 3: Níveis médios de colesterol total entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio. 17

Figura 4: Níveis de LDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência desse lipídio para populações com baixo, médio e alto risco cardiovascular. 18

Figura 5: Relação entre os níveis de LDL/HDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio para mulheres e homens. 19

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno cada vez mais comum na sociedade atual. Em 2020, estima-se que a depressão maior (DM), afetou mais de 264 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2020). Devido ao isolamento social e aos múltiplos fatores de estresse que vieram com a pandemia da COVID-19, em 2021, houve um aumento de aproximadamente 25% nos casos de depressão em todo o mundo. Cerca de 30% dos pacientes não respondem ao tratamento e na maioria dos casos, a DM apresenta-se em episódios recorrentes, porém, uma parcela dos pacientes apresenta a doença na sua forma crônica.

Apesar da DM ocorrer em todas as idades, a maioria dos estudos sobre DM são relacionados à população adulta, porém já se tem observado um aumento na prevalência da DM em adolescentes e jovens adultos na última década, que muitas vezes se mantém por toda vida adulta (HANKIN, 2006; THAPAR et al., 2012). Acredita-se que a DM, principalmente aquelas mais graves, está associada a exposições a pelo menos um tipo de trauma ou eventos estressantes graves e recorrentes durante a infância, como relações familiares negativas, e bullying (RUETER et al., 1999; RESTIFO & BÖGELS, 2009; HAWKER & BOULTON, 2000; DUBE et al., 2003).

A sintomatologia da DM é abrangente e vai além do sofrimento pessoal (EBMEIER et al., 2006). Os sintomas mais comuns englobam o humor do tipo deprimido, insônia ou hipersonia, alterações do peso corporal, dificuldade de concentração ou de tomar decisões, fadiga, agitação ou retardo motor e anedonia. Além disso, pode se ter sentimento de culpa, e nos casos mais graves, ideação ou tentativa suicida (DSM-5, 2014). Muitos desses sintomas são comuns a outras psicopatologias, o que dificulta, em certos casos, a realização de um diagnóstico rápido e preciso (HIRSCHFELD, 2014; LEYHE et al., 2017).

Além disso, os pacientes com depressão, têm uma tendência a desenvolver comportamentos não saudáveis, como a má nutrição, sedentarismo e uso de álcool (MENSINK et al., 2003). Observa-se que a obesidade aumenta a incidência nos casos de depressão (FULTON et al., 2022; TANG; WANG; LIAN, 2017; JOKELA, et al., 2014). Em uma meta-análise foi visto que adultos obesos têm de 23% a 36% mais chances de desenvolver humor deprimido quando comparado com pessoas não obesas usadas como grupo controle (MILANESCHI et al., 2019).

Sendo assim, a fim de se validar tratamentos mais eficientes, assim como estratégias de rastreio e de diagnóstico deste transtorno, houve um grande aumento de estudos com biomarcadores: de imagens, eletrofisiológicos, cognitivos e moleculares (RAO, 2013). Apesar de constituir uma fonte de biomarcadores moleculares mais fidedignos, por refletir o ambiente do sistema nervoso central, o líquido cefalorraquidiano é de difícil acesso e invasivo. Sendo assim, se buscou um meio de estudar essas moléculas de forma menos invasiva e de fácil acesso. Nesse contexto, o sangue periférico surge como a principal fonte de estudo de marcadores bioquímicos da DM, pois muitas moléculas que participam da atividade cerebral

utilizam a circulação como rota de excreção (TADIĆ et al. 2011). Dentre os fatores plasmáticos, o cortisol (OWENS et al. 2014), o fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain-derived Neurotrophic Factor - BDNF), a proteína C-reativa e as citocinas inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) (STRAWBRIDGE et al. 2019) e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) (FERRARI & VILLA 2016) são os mais estudados e apontados como biomarcadores promissores (LEUCHTER et al. 2010, TADIĆ et al. 2011).

Devido a relação entre a obesidade e os sintomas depressivos, alguns estudos começaram a investigar a relação do perfil lipídico e a DM (WU et al, 2016; BOT et al., 2020). Algumas alterações importantes nas concentrações de lipídios circulantes já foram reportadas em pacientes com depressão (WU et al, 2016). Os estudos apontam que estas alterações se relacionam às principais vias fisiopatológicas da depressão, por exemplo, com uma inflamação crônica de baixo grau e a ativação prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (OTTE et al., 2016). A resposta pró-inflamatória leva uma redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e fosfolipídios, além disso, gera um aumento dos triglicerídeos (TG) (ESTEVE; RICART; FERNÁNDEZ-REAL, 2005). O HDL são responsáveis por fazer a retirada do colesterol que ficaram depositados nas artérias, e dessa forma evitando a formação de placas e conseqüentemente a aterosclerose (FALUDI et al., 2017; JACOBSON et al., 2015; GRUNDY et al., 2019). Já o TG é essencial no corpo humano, pois atua na formação de membranas celulares, síntese de hormônios, como o estrogênio e a testosterona, além de atuar na metabolização de vitaminas essenciais, como a vitamina D (FALUDI et al., 2017; JACOBSON et al., 2015; GRUNDY et al., 2019). Em relação às lipoproteínas de baixa densidade (LDL), elas são responsáveis por transportar colesterol, e em menor quantidade, triglicerídeos pelo sangue, a fim de armazená-los e posteriormente utilizá-los em biossínteses quando necessário, o que pode gerar um acúmulo de colesterol nos vasos sanguíneos (FALUDI et al., 2017; JACOBSON et al., 2015; GRUNDY et al., 2019).

Dentre 51 diferentes tipos de lipídios e metabólitos de baixo peso molecular analisados em um estudo, um total de 21 foram significativamente relacionados à depressão (BOT et al., 2020). Dentre estes, os níveis mais altos de triglicerídeos e níveis mais baixos de HDL foram os mais significativos em prever a incidência de depressão (BOT et al., 2020). Na literatura, observa-se que níveis elevados de LDL estão associados aos sintomas depressivos (Wagner et al., 2019). Por outro lado, sugere-se que a redução de colesterol observado em alguns pacientes pode levar a uma desregulação da transmissão neural, por exemplo em vias serotoninérgicas (ZHANG et al., 2015, BILICI M., et al, 2001). Em outro estudo, é visto que pacientes com DM e tendência suicida, possuem baixos níveis séricos de colesterol total, HDL e LDL (WU et al, 2016).

Assim, observa-se que os estudos que relacionam lipídios séricos e depressão são incongruentes e os autores relatam como limitações a heterogeneidade dos tipos de lipídios estudados (LIN; HUANG; SU, 2010) e nas metodologias de análises aplicadas (PERSONS; FIEDOROWICZ, 2016; SHIN et al., 2008). Portanto, tentando compreender melhor a diversidade dos estudos que

relacionam os lipídios e a DM, algumas meta-análises foram desenvolvidas (PERSONS; FIEDOROWICZ, 2016; LIN; HUANG; SU, 2010; PAN et al., 2012) e apontam que a depressão está sim, associada a níveis aumentados de colesterol total circulante no sangue periférico (SHIN et al., 2008), assim como também triglicerídeos e uma diminuição de HDL (PAN et al., 2012) e de LDL (PERSONS; FIEDOROWICZ, 2016).

Além das limitações e incongruências importantes nos resultados de estudos anteriores que investigaram o perfil lipídico na depressão, muitos estudos são de natureza caso-controle e transversal. Portanto, vale ressaltar que esses estudos não levaram em consideração a severidade da depressão, fato importante e que precisa ser investigado, uma vez que as alterações em biomarcadores moleculares parecem se relacionar e variar de acordo com a gravidade da doença (GALVÃO et al., 2021; PERSONS; FIEDOROWICZ, 2016).

Dessa forma, este estudo busca fazer a caracterização do perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, LDL/HDL e triglicerídeos) em pacientes com depressão unipolar, considerando a severidade da doença e o índice de massa corporal. Espera-se que seja observado um aumento de LDL, TG e colesterol total, assim como uma diminuição de HDL, em pacientes com depressão grave quando comparados ao grupo depressão leve-moderada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

- Caracterizar o perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, LDL/HDL e triglicerídeos) em pacientes com depressão unipolar.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar se há relação entre o perfil lipídico com a severidade dos sintomas depressivos.
- Analisar o IMC modula a relação entre o perfil lipídico e a severidade dos sintomas depressivos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Triagem

O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-HUOL/UFRN) (sob números HUOL 4.462.493; 579.479; UFRN 5.442.945; 5.442.889) e realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), com 122 participantes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 59 anos. O recrutamento foi realizado por meio do ambulatório de psiquiatria do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) e por mídias sociais, cartazes, boletim eletrônico da UFRN e programa de TV.

Como caráter de inclusão, os voluntários tinham que ter mais de 18 e menos de 60 anos, estar na presença de episódio depressivo. Já os critérios de exclusão adotados foram: possuir um diagnóstico principal de outro transtorno mental, que não fosse a depressão maior, apresentar fobia a agulhas, sangue e/ou ferimentos; ser gestante ou ser lactante.

O voluntário interessado em participar da pesquisa, assinou um termo de consentimento e livre esclarecimento (TCLE) e realizou uma triagem, para atender aos critérios de inclusão e exclusão, por meio de uma consulta psiquiátrica, onde foi aplicado o questionário sociodemográfico, que dentre outras, coletava as informações de peso e altura, e a Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg (MADRS). A MADRS foi utilizada a fim de investigar os sintomas depressivos, realizar o diagnóstico para depressão maior e aferir a severidade da doença.

A MADRS é uma escala que retrata características cognitivas, físicas e comportamentais da depressão, e que possibilita, assim, medir a presença e gravidade de vários sintomas depressivos. O avaliador competente, deve decidir se a classificação está nos degraus da escala definida entre 0 e 6, onde 0 corresponde a nenhuma alteração em cada item correspondente e 6 corresponde a uma mudança extrema em cada item. Os itens analisados nesta escala são: 1. Tristeza aparente; 2. Tristeza relatada; 3. Tensão interna; 4. Redução do sono; 5. Apetite reduzido; 6. Dificuldades de concentração; 7. Lassidão; 8. Incapacidade de sentir; 9. Pensamentos pessimistas; 10. Pensamentos suicidas (Montgomery e Asberg, 1979). A versão da escala utilizada no estudo classifica a severidade da depressão da seguinte forma: se o paciente obtiver abaixo de 6 pontos, é classificado como paciente sem depressão; pontuação de 7 a 19 é classificada depressão leve; 20 a 34 é classificada como depressão moderada; e acima de 34, classificada depressão severa (SVANBORG; ASBERG, 1994).

3.2 Coleta de sangue

Após a inclusão, os voluntários realizaram a coleta de sangue para dosagem do perfil lipídico, a qual foi realizada em um dia previamente agendado na UFRN. As coletas foram realizadas no mesmo horário para todos os pacientes, por volta das 7h 30 minutos da manhã, para evitar as variações circadianas. Antes da coleta, os voluntários apresentaram período mínimo de 10 a 12 horas de jejum e 30 minutos de descanso. Foram coletados 10 mL de sangue, por profissionais treinados, utilizando material perfurante descartável. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas e separados o plasma em eppendorf para dosagem futura.

3.3 Dosagem dos lipídios

As amostras foram centrifugadas por 10 min, a 3,000 rpm, após isso foi retirado o plasma para as dosagens, do TG, HDL e colesterol total no analisador químico semi-automático (mindray BA-88A).

Os triglicerídeos, HDL e colesterol total foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, por meio do kit da bioclin. Para as concentrações de LDL foi utilizado a fórmula de Martim, onde o divisor é uma variável baseada na concentração de triglicerídeos, que pode variar de 7 mg/dL a 13.975 mg/DI, e o outro divisor é o HDL, para se achar o valor do LDL deve se ir à tabela e seguir os valores de TG e HDL (FALUDI et al., 2017).

3.4 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC foi calculado com base na correlação entre peso em quilogramas e altura em centímetros, elevado a 2 (Kg/m^2) (WHO, 2000), a partir das informações fornecidas pelos participantes no questionário sociodemográfico.

3.5 Análise estatística

A análise estatística foi feita por meio do JASP (Jeffrey 's Amazing Statistics Program), um programa de software multiplataforma. O IMC foi utilizado como covariável, o perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL/HDL e LDL) como variáveis dependentes e a severidade como variável independente. Tendo como base publicações anteriores que investigam biomarcadores moleculares na DM (Galvão et al., 2021), para análise da severidade os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo assim, os indivíduos que tinham a pontuação na escala de MADRS de 7 a 34 severidade foram incluídos no grupo leve-moderada (LM) ($n=102$) e para os indivíduos com pontuação acima de 34, foram incluídos no grupo grave (G) ($n= 20$).

O teste multivariado aplicado foi o ANCOVA, onde se buscou analisar a correlação entre cada índice lipídico, com o IMC e a severidade da depressão. Foi considerado o intervalo de confiança de 95%, e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Além disso, foi feito um teste de correlação de Pearson's, onde se buscou visualizar a correlação entre os valores da MADRS e o perfil lipídico.

4. RESULTADOS

No total 122 pacientes foram elegíveis para este estudo. A idade variou de 18 a 60 anos e a média de idade amostral foi de 28 anos ($dp= 4,949$). A maioria dos pacientes é do sexo feminino, com 67,2% ($n= 82$), e 32,8% ($n=40$) de pacientes do sexo masculino. O grupo depressão grave corresponde a 16,4% dos pacientes ($n=20$) e grupo depressão leve-moderado 83,6% ($n=102$). Em relação ao IMC, 90,3% foram classificados como normais e 9,7% dos participantes classificados como obesidade. Em relação a escolaridade, 41,8% relataram estar com a graduação em andamento, 18,9% têm pós-graduação completa, 13,9% possui ensino superior completo, 13,1% terminaram o ensino médio e 5,8% o ensino fundamental.

4.1 Triglicerídeos

Para os TG, foi encontrada uma diferença significativa nos níveis do mesmo e a severidade da DM ($F_{(1,120)}=4,269$, $p=0,041$), onde o grupo grave ($\mu=153.000\pm 15.692$ mg/dL) apresentou maiores níveis quando comparados LM ($\mu=117.539\pm 6.949$ mg/dL). Apesar de ter sido observado um efeito do IMC ($F_{(1,119)}=22,550$, $p<0,001$), no qual há uma correlação positiva entre IMC e triglicerídeos ($r=0.394$, $p<0,001$), a diferença nos níveis de lipídios entre os grupos LM e G se mantém quando controlado para o IMC ($F_{(1,119)}=6,909$, $p=0,010$) (Figura 1). Não houve significância no teste de correlação entre os valores de TG com os valores da MADRS ($p>0,05$).

Quando analisamos as médias de TG dos grupos de acordo com os valores de referência populacionais, observamos que para o TG apenas o grupo grave ($\mu=153.000\pm 15.692$ mg/dL) está acima dos valores de referência, o que não ocorre no grupo LM ($\mu=117.539\pm 6.949$ mg/dL) (Valor de referência < 150 mg/dL em jejum) (Bioclin, 2019).

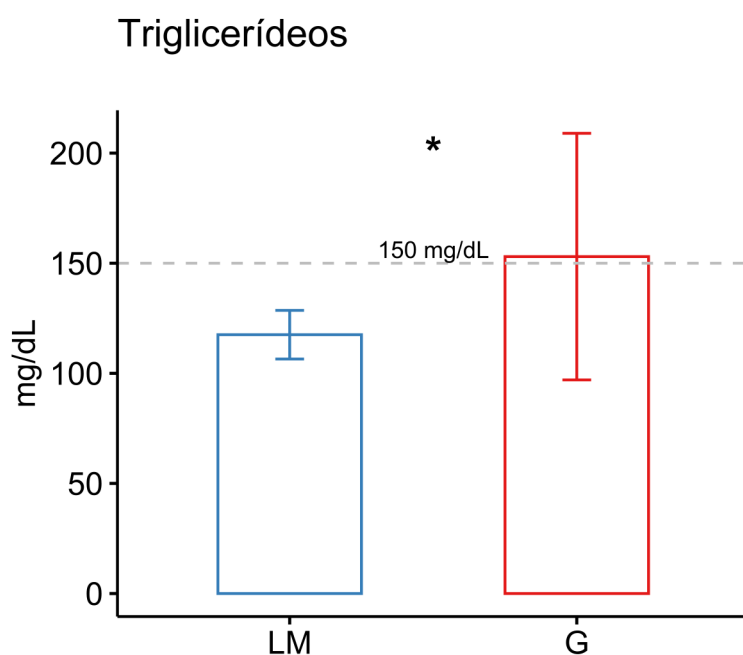


Figura 1: Níveis médios de triglicerídeos entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). Barras denotam intervalo de confiança (95%). * $p<0,05$. A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio.

4.2 Colesterol HDL

Para o HDL, não houve diferença significativa entre a severidade da depressão ($F_{(1,120)}=0,083$, $p=0,806$), mesmo quando controlando pelo IMC (Severidade: $F_{(1,119)}=3,799$, $p=0,054$) (Figura 3). Foi encontrado um efeito do IMC no HDL ($F_{(1,119)}=4,737$, $p=0,032$), no qual o IMC é negativamente correlacionado com o colesterol total ($r= -0,194$, $p=0,032$).

Apesar disso, foi visto uma correlação negativa entre o valor total da MADRS e o HDL ($r = -0,219$, $p = 0,015$), ou seja, quanto maior a gravidade da depressão menor os níveis de HDL. E quando comparadas as médias dos grupos com os valores de referência, foi observado que o grupo grave (46,10 mg/dL) e o LM (52,72 mg/dL) estão ambos dentro da normalidade (> 40 mg/dL) (Bioclin, 2019).

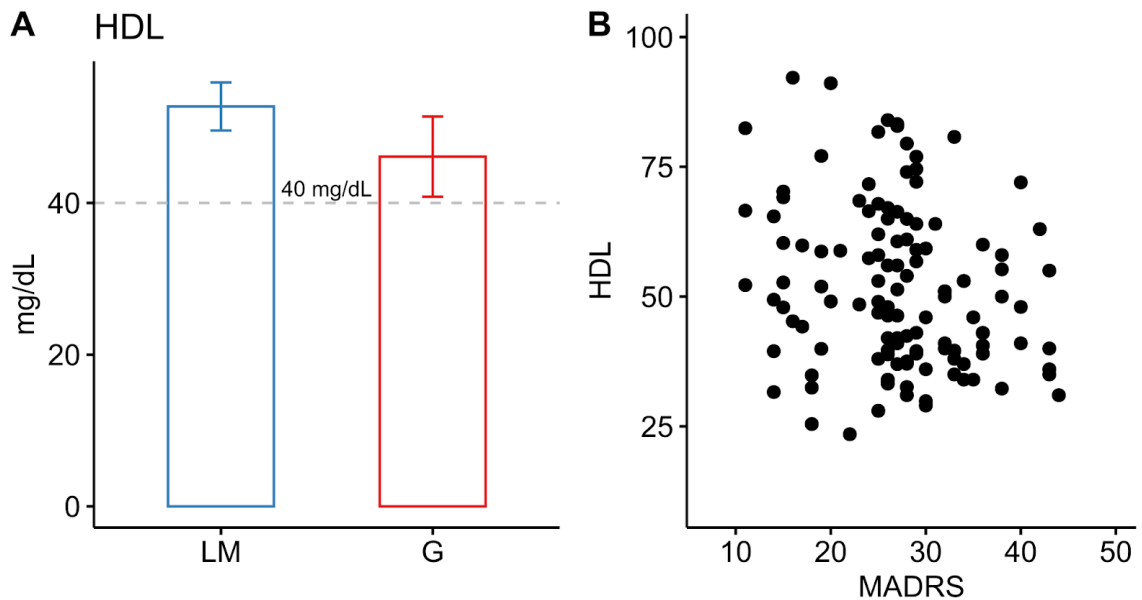


Figura 2: A) Níveis médios de HDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio. B) Correlação significativa negativa ($p < 0.05$, $r = -0,219$) entre as concentrações

4.3 Colesterol Total

Para o colesterol total, não houve diferença significativa de acordo com a severidade da depressão ($F_{(1,120)} = 0.061$, $p = 0,806$), mesmo quando controlando pelo IMC (Severidade: $F_{(1,119)} = 0,185$, $p = 0,668$) (Figura 4). Foi encontrado um efeito do IMC no colesterol total ($F_{(1,119)} = 4,775$, $p = 0,031$), no qual o IMC é positivamente correlacionado com o colesterol total ($r = 0.229$, $p = 0.011$). Não houve correlação significativa entre os valores de colesterol total com os valores da MADRS ($p < 0.05$).

Quando se observa as médias dos grupos e compara com os valores de referência, observamos que o grupo com DM grave se encontra no limite máximo da normalidade (190,07 mg/dL). Já o grupo LM (187,73 mg/dL) se encontra dentro dos valores da normalidade (< 190 mg/dL em jejum) (Bioclin, 2019).

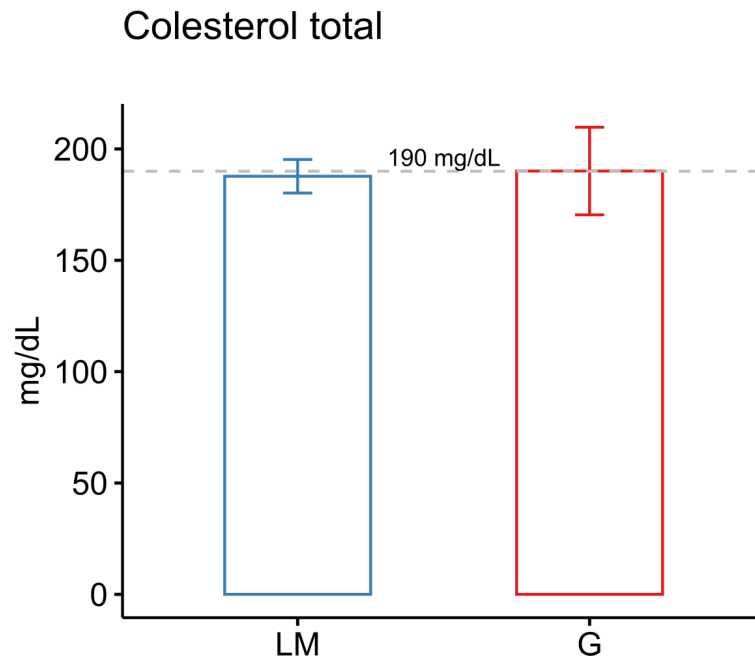


Figura 3: Níveis médios de colesterol total entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio

4.4 Colesterol LDL

Para o LDL, não houve diferença significativa de acordo com a severidade da depressão ($F_{(1,120)}=0.192$, $p=0,662$), mesmo quando controlando pelo IMC (Severidade: $F_{(1,119)}=0,906$, $p=0,343$) (Figura 5). Foi encontrado um efeito do IMC no LDL ($F_{(1,119)}=5,597$, $p=0,016$), no qual o IMC é positivamente correlacionado com o LDL ($r=0.276$, $p= 0.002$). Não houve correlação significativa entre os valores de LDL com os valores da MADRS ($p<0.05$).

Quando comparadas as médias de LDL dos grupos, observamos que o grupo grave (122,28 mg/dL) e LM (115,26 mg/dL) se encontram dentro dos valores de normalidade, considerando pacientes com baixo risco cardíaco (Baixo <130 mg/dL; Alto <70 mg/dL; médio <100) e acima dos valores de referência, se considerarmos pacientes com médio e alto risco cardíaco (BIOCLIN, 2019).

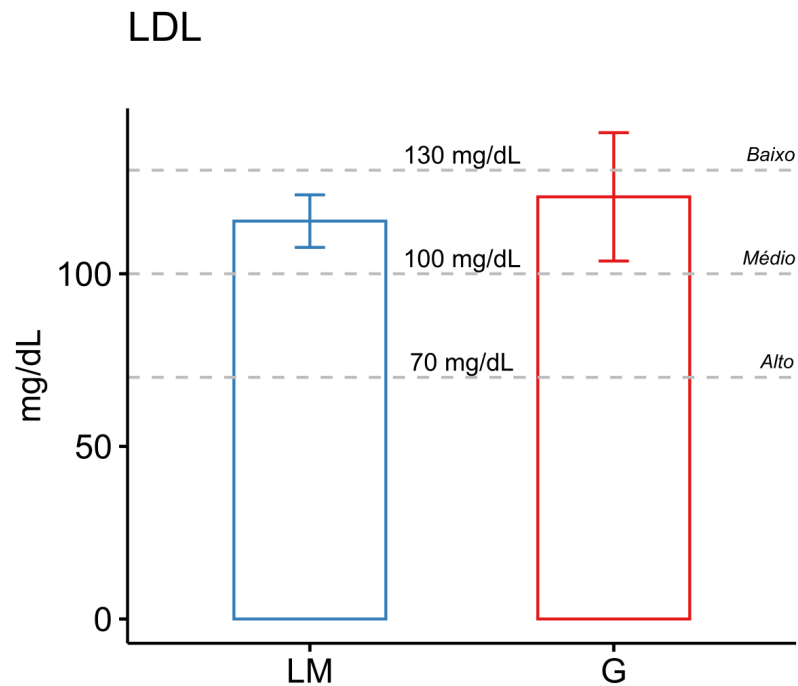


Figura 4: Níveis de LDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência desse lipídio para populações com baixo, médio e alto risco cardiovascular.

4.5 Relação LDL/HDL

Foi feita uma relação entre LDL e HDL, onde observamos que não houve diferença significativa de acordo com a severidade da depressão ($F(1,360)=0.192$, $p=0,246$), mesmo quando controlando pelo IMC (Severidade: $F(5,347)=0,906$, $p=0,022$) (Figura 6). ($p<0.05$). Não houve correlação significativa entre os valores da razão LDL/HDL com os valores da MADRS ($p>0,05$).

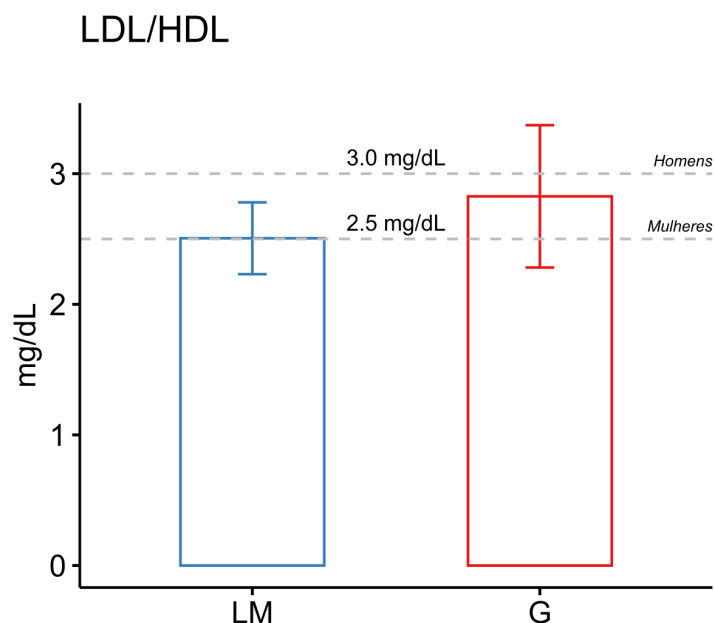


Figura 5: Relação entre os níveis de LDL/HDL entre participantes com depressão leve-moderada (LM) e grave (G). A linha cinza pontilhada indica o valor de referência populacional desse lipídio para mulheres e homens.

5. DISCUSSÃO

Nesse estudo, observamos que pacientes com depressão grave apresentaram maiores concentrações de triglicérides que os pacientes com depressão leve-moderada, quando controlamos o IMC. E ainda quanto maior a gravidade da depressão (quanto mais alto os valores da MADRS) menor o HDL. Vale ressaltar que poucos estudos investigam a relação da severidade da depressão e os biomarcadores lipídicos, sendo que a maior parte desses não considera o IMC como um possível modulador da relação lipídios e DM (Com IMC: WAGNER et al., 2019; sem IMC: JIA et al., 2020), fato para o qual devemos atentar uma vez que muitos pacientes com DM também têm sobrepeso (MILANESCHI et al., 2019). De forma geral, a maior parte dos estudos lipídicos na DM avaliam os pacientes depressivos em comparação com participantes saudáveis (BOT et al., 2020, SHAO et al., 2017, PERSONS; FIEDOROWICZ, 2016).

Além dos níveis mais altos de TG em pacientes com depressão grave em relação aos leve-moderados, esses também possuem os valores médios de TG acima dos valores de referência, enquanto os pacientes com sintomas leve-moderados apresentaram TG dentro dos valores de referência. Um estudo prévio observou resultados similares aos nossos, um aumento dos TG de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos, aferidos pela escala de HAMD, e que o IMC não modulava tal relação (WAGNER et al., 2019). Em oposição, aponta-se que participantes com sintomas mais graves de depressão apresentaram menor concentração de TG que aqueles com sintomas leves. Porém é importante evidenciar que esses participantes não tinham o diagnóstico de DM, nesse estudo foi utilizado uma escala de autorresposta de sintomas depressivos, e não um instrumento de diagnóstico de DM, aplicado por um psiquiatra treinado, como é o

caso da MADRS (JIA et al., 2020). A dislipidemia observada em pacientes graves parece estar associada a disfunções na memória imediata em pacientes com depressão maior (SHAO ET AL., 2017; JIA et al., 2020). O aumento dos triglicerídeos plasmáticos também é relacionado a respostas inflamatórias (BERMUDES et al., 2018; ESTEVE; RICART; FERNÁNDEZ-REAL, 2005), que é um quadro observado em pacientes com depressão mais grave (GALVÃO et al.2021).

Ainda observamos uma correlação negativa entre os níveis de HDL e a severidade dos sintomas depressivos. Em oposição, o estudo de Jia et al. (2020) que avaliou sintoma depressivos, mas numa população sem o diagnóstico de DM, observou uma relação positiva entre a severidade dos sintomas e os níveis de HDL (JIA et al., 2020). A redução do HDL ao longo da severidade da DM observada por nós é uma observação que merece atenção, pois estudos prévios de neuroimagem sugerem que níveis séricos mais baixos de HDL, podem estar associados a um menor volume de substância cinzenta nas regiões cerebrais relacionadas a DM (WARD et al., 2010). E há evidências na literatura que sugerem que a o HDL pode desempenhar um papel fundamental no envelhecimento saudável do cérebro, pois atua na função cognitiva (aprendizagem da linguagem e desempenho da memória de curto e longo prazo) (BATES et al., 2017; FORMIGA et al., 2012). O HDL é um lipídio essencial para formação de moléculas reguladoras; hormônios e neuro-hormônios, assim sua carência pode levar a sérias disfunções fisiológicas (HUFF; BOYD; JIALAL, 2022). Porém, vale ressaltar que apesar da correlação negativa entre o HDL e a MADRS, o HDL médio de ambos os grupos de pacientes (G e LM) está dentro dos valores de referência.

Para o colesterol total não observamos relação com a severidade da DM, e os valores médios desse lipídio em ambos os grupos de pacientes (G e LM) se encontram dentro dos valores de referência populacional (BIOCLIN, 2019). Observa-se na literatura estudos que apontam uma relação positiva entre altos níveis de colesterol total e a severidade da DM (WAGNER et al., 2019), e outros uma relação negativa (STUCHTEY et al., 2022). Estas contradições podem estar relacionadas a inúmeros fatores, por exemplo, uso de fármacos, pois já se sabe que tanto o colesterol total, quanto às suas frações podem ser ambos modulados por alguns antidepressivos (STUCHTEY et al., 2022; ROESSNER; DEMLING; BLEICH, 2004; HENNINGS et al., 2019; MCINTYRE, SOCZYNSKA, KONARSKI, & KENNEDY, 2006). Entretanto, o colesterol total é um parâmetro cuja interpretação merece cautela, uma vez que ele é o resultado do somatório do HDL e LDL , assim variações individuais em uma dessas frações pode ser o determinante das flutuações no valor total, ou ainda variações simultâneas em ambas as frações podem mascarar flutuações no valor total (MILLÁN et al., 2009). Por isso, em exames clínicos as frações são sempre solicitadas.

Para o LDL e a sua relação LDL/HDL também não foram achados resultados significativos no presente estudo entre os grupos de pacientes, nem em função do valor total da MADRS. Destaca-se que as médias de LDL do grupo grave e LM se encontram dentro dos valores de referência populacional quando considerando esses pacientes com baixo risco cardíaco, porém, acima dos valores de referência,

se considerarmos pacientes com médio e alto risco cardíaco (BIOCLIN, 2019). Na literatura, níveis elevados de LDL e LDL/HDL foram observados à medida que os sintomas depressivos se tornam mais severos, em voluntários sem diagnóstico clínico de DM (JIA et al., 2020) e em pacientes com depressão (WAGNER et al., 2019). O LDL é responsável pelo transporte do colesterol até o cérebro (ORTH E BELLOSTA, 2012), seu excesso associa-se com doenças cardiovasculares e inflamatórias (MCINTYRE et al., 2006; TRPKOVIC et al., 2015;).

Apesar das importantes contribuições que esse estudo apresenta, no sentido de compreender melhor a fisiopatologia da DM, existem algumas limitações, por exemplo, a coleta de sangue para dosagem do perfil lipídico foi pontual, assim como não foi controlado o fármaco utilizado no tratamento da DM.

6. CONCLUSÃO

Observamos que, controlando o IMC, pacientes com depressão grave possuem maiores concentrações de triglicerídeos que pacientes com DM leve-moderada. E há uma correlação negativa entre a gravidade da depressão e o HDL. Há na literatura vários estudos correlacionando esses biomarcadores lipídicos com a depressão, porém, a maioria compara pacientes com um grupo saudável. Os estudos que analisam os lipídios ao longo da severidade da DM são escassos e raramente controlam o IMC, o que é imprescindível, pois a DM é associada ao sobrepeso, assim associações dos sintomas depressivos com os lipídios podem ser decorrentes do peso corporal e não do transtorno depressivo. Por isso, nesses estudos, o IMC deve ser controlado para dar maior confiabilidade aos resultados, para que dessa forma esses biomarcadores lipídicos possam servir de base para investigações futuras que usem essas moléculas como um modelo de biomarcadores da DM.

7. REFERÊNCIAS

BATES, K. A. et al. Serum high-density lipoprotein is associated with better cognitive function in a cross-sectional study of aging women. *International Journal of Neuroscience*, v. 127, n. 3, p. 243–252, 4 mar. 2017.

BERMUDES, A. C. G. et al. Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock. *Nutrition*, v. 47, p. 104–109, mar. 2018.

BIOCLIN. COLESTEROL HDL ENZIMÁTICO. 2019. Disponível em: https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/INSTRUCOES_COLESTEROL_HDL_ENZIMATICO.pdf. Acesso em: 08 dez. 2022.

BILICI M., Efe H., Köroğlu M.A., Uydu H.A., Bekaroğlu M., Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments. *J. Affect. Disord.* 2001;64:43–51. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00199-3.

BOT, M. et al. Metabolomics Profile in Depression: A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10,145 Controls. *Biological Psychiatry*, v. 87, n. 5, p. 409–418, mar. 2020.

“Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico : SBAC”, [s.d.]

EBMEIER, K. P., Donaghey, C., & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367(9505), 153–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67964-6)

ESTEVE, E.; RICART, W.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clinical Nutrition*, v. 24, n. 1, p. 16–31, fev. 2005.

FALUDI AA, IZAR MCO, SARAIVA JFK, CHACRA APM, BIANCO HT, AFIUNE NETO A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76

FERRARI, F.; VILLA, R. F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 7, p. 4847–4865, set. 2017.

FORMIGA, F. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels correlate well with functional but not with cognitive status in 85-year-old subjects. *The journal of nutrition, health & aging*, v. 16, n. 5, p. 449–453, maio 2012.

FULTON, S. et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 1, p. 18–35, jan. 2022.

GALVÃO, A. C. et al. Pathophysiology of Major Depression by Clinical Stages. *Frontiers in Psychology*, v. 12, p. 641779, 5 ago. 2021.

GRUNDY, S. M. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, v. 139, n. 25, 18 jun. 2019.

HANKIN, B. L. (2006). Adolescent depression: Description, causes, and interventions. *Epilepsy and Behavior*, 8(1), 102–114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.10.012>

HAWKER DS, Boulton MJ. Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: a meta-analytic review of cross-sectional studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41: 441–55.

HENNINGS, J. M. et al. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. *JCI Insight*, v. 4, n. 1, p. e123786, 10 jan. 2019.

HIRSCHFELD, R. M. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 169, p. S12–S16, dez. 2014.

HUANG, C.-Q. et al. Association of Cognitive Impairment with Serum Lipid/Lipoprotein among Chinese Nonagenarians and Centenarians. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 27, n. 2, p. 111–116, 2009.

HUFF, T.; BOYD, B.; JIALAL, I. *Physiology, Cholesterol*. Em: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

JACOBSON, T. A. et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 9, n. 6, p. S1- S122.e1, nov. 2015.

JIA, F., Yang, X., Zhuang, N., Yin, Y., Zhu, H., Yuan, Y., Yin, L., Wang, Y., Cheung, F. C., Chan, C. K., & Hui, L.. The role of lipoprotein profile in depression and cognitive performance: a network analysis. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 20704, dez. 2020.

JOKELA, M. et al. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Molecular Psychiatry*, v. 19, n. 8, p. 910–914, ago. 2014.

LEDOCHOWSKI, M. et al. Association between Increased Serum Cholesterol and Signs of Depressive Mood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 41, n. 6, 17 jan. 2003.

LEUCHTER, A. F. et al. Biomarkers to Predict Antidepressant Response. *Current Psychiatry Reports*, v. 12, n. 6, p. 553–562, dez. 2010.

LEYHE, T. et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 1, p. 59–71, jan. 2017.

LIN, P.-Y.; HUANG, S.-Y.; SU, K.-P. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 2, p. 140–147, jul. 2010.

MCINTYRE R.S., Soczynska J.K., Konarski J.Z., Kennedy S.H. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: A cardiac safety concern? *Expert Opin. Drug Saf.* 2006;5:523–537. doi: 10.1517/14740338.5.4.523

MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 1 maio 2003.

MILANESCHI, Y. et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*, v. 24, n. 1, p. 18–33, jan. 2019.

MILLÁN, J. et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, v. 5, p. 757–765, 2009.

MOREIRA, F. P. et al. Metabolic syndrome, depression and anhedonia among young adults. *Psychiatry Research*, v. 271, p. 306–310, jan. 2019.

ONYIKE, C. U. Is Obesity Associated with Major Depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, v. 158, n. 12, p. 1139–1147, 15 dez. 2003.

ORTH, M.; BELLOSTA, S. Cholesterol: Its Regulation and Role in Central Nervous System Disorders. *Cholesterol*, v. 2012, p. 1–19, 17 out. 2012.

OTTE, C. et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, n. 1, p. 16065, 22 dez. 2016.

OWENS, J. et al. Insufficient Sleep in Adolescents and Young Adults: An Update on Causes and Consequences. *Pediatrics*, v. 134, n. 3, p. e921–e932, 1 set. 2014.

PAN, A. et al. Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 35, n. 5, p. 1171–1180, 1 maio 2012.

PERSONS, J. E.; FIEDOROWICZ, J. G. Depression and serum low-density lipoprotein: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 206, p. 55–67, dez. 2016.

RAO, U. BIOMARKERS IN PEDIATRIC DEPRESSION: The Cutting Edge: Biomarkers in Pediatric Depression. *Depression and Anxiety*, v. 30, n. 9, p. 787–791, set. 2013.

RESTIFO K, Bögels S. Family processes in the development of youth depression: translating the evidence to treatment. *Clin Psychol Rev* 2009; 29: 294–316.

RUETER MA, Scaramella L, Wallace LE, Conger RD. First onset of depressive or anxiety disorders predicted by the longitudinal course of internalizing symptoms and parent-adolescent disagreements. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 726–32.

SHAO, T. N. et al. Elevated triglyceride levels are associated with cognitive impairments among patients with major depressive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, v. 75, p. 103–109, maio 2017.

SHIN, J. Y.; SULS, J.; MARTIN, R. Are Cholesterol and Depression Inversely Related? A Meta-analysis of the Association Between Two Cardiac Risk Factors. *Annals of Behavioral Medicine*, v. 36, n. 1, p. 33–43, ago. 2008.

STRAWBRIDGE, R. et al. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, v. 246, p. 42–51, mar. 2019.

STUCHTEY, F. C. et al. Lipid Biomarkers in Depression: Does Antidepressant Therapy Have an Impact? *Healthcare*, v. 10, n. 2, p. 333, 9 fev. 2022.

SVANBORG, P.; ASBERG, M. A new self-rating scale for depression and anxiety states based on the Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 89, n. 1, p. 21–28, jan. 1994.

TADIĆ, A., Wagner, S., Gorbulev, S., Dahmen, N., Hiemke, C., Braus, D. F., & Lieb, K. (2011). Peripheral blood and neuropsychological markers for the onset of action of antidepressant drugs in patients with Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-16>

TANG, F.; WANG, G.; LIAN, Y. Association between anxiety and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology*, v. 77, p. 112–121, mar. 2017.

THAPAR, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet*, 4(9820), 1056–1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4).

TRPKOVIC, A. et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v. 52, n. 2, p. 70–85, 4 mar. 2015.

WAGNER, C. J. et al. LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 92, p. 405–411, jun. 2019.

WARD. Low HDL cholesterol is associated with lower gray matter volume in cognitively healthy adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2010.

WHO, COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>>. Acesso em: 10 dez. 2022.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, v. 894, p. i–xii, 1–253, 2000.

WU S., Ding Y., Wu F., Xie G., Hou J., Mao P. Serum lipid levels and suicidality: A meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J. Psychiatry Neurosci*. 2016;41:56–69. doi: 10.1503/jpn.150079.

ZHANG, C. et al. Neural correlates of the association between depression and high density lipoprotein cholesterol change. *Journal of Psychiatric Research*, v. 130, p. 9–18, nov. 2020.

