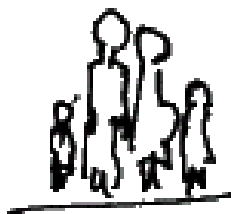




**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**DETERMINANTES BIOLÓGICOS PRECOSES DE  
DEPRESSÃO NA VIDA ADULTA**

**CHRISTIAN LORET DE MOLA ZANATTI**

PELOTAS, 2014

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas Catalogação na Publicação

Z27d Zanatti, Christian Loret de Mola

ZanDeterminantes biológicos precoces de depressão na vida adulta  
/ Christian Loret de Mola Zanatti; Bernardo Lessa Horta,  
orientadora. — Pelotas, 2014.

Zan212 f. : il.

ZanTese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em  
Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de  
Pelotas, 2014.

Zan1. Epidemiologia. 2. Depressão. 3. Ancestralidade. 4.  
Ciclo vital. 5. Crescimento. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II.  
Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

**CHRISTIAN LORET DE MOLA ZANATTI**

**DETERMINANTES BIOLÓGICOS PRECOCES DE  
DEPRESSÃO NA VIDA ADULTA**

Tese apresentada ao  
Programa de Pós-  
Graduação em  
Epidemiologia da  
Universidade Federal de  
Pelotas, como requisito  
parcial à obtenção do título  
de Doutor em Ciências (área  
do conhecimento:  
Epidemiologia do Ciclo  
Vital).

**Orientador:** Bernardo Lessa Horta

## **Banca Examinadora**

### **Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta**

Presidente da banca – Universidade Federal de Pelotas

### **Prof. Dr. Fernando Wehrmeister**

Membro da banca – Universidade Federal de Pelotas

### **Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva**

Membro da banca – Universidade Católica de Pelotas

### **Prof. Dra. Helen Gonçalves**

Membro da banca – Universidade Federal de Pelotas

## DEDICATÓRIA

---

“A mis papas” Porque mis éxitos y logros son solo una extensión de los suyos.

## AGRADECIMENTOS

---

Depois de quase quatro anos, encontro-me escrevendo, finalmente, este texto que tenta resumir meus anos de pesquisa neste programa e nesta cidade, que soube me acolher no seu próprio jeito. Porém, este texto jamais poderá resumir a experiência de vida que consegui ter, não só na área profissional, mas também na vida pessoal. Quero aproveitar este pequeno espaço para mencionar eses indivíduos que estiveram ao longo deste caminho comigo e sempre me deram seu apoio incondicional. Aos que chegaram e foram, aos que chegaram e ficaram, aos que estavam e foram, aos que estavam e ficaram, e aos que virão logo.

Primeiro, quero agradecer aos meus pais - embora na distância, eles foram uma força para mim e, principalmente, um exemplo a seguir: de nunca desistir, de olhar para a frente e tentar sempre ser melhor. Meus êxitos são só uma extensão dos seus. GRACIAS, MAMA; GRACIAS, PAPA.

Aos meus irmãos que, embora não saibam, são das pessoas a quem eu mais quero e admiro neste mundo e que estiveram comigo, de uma forma ou de outra, nas idas e vindas ao Brasil.

Ao Bernardo, sempre ajudando-me não só na parte acadêmica, mas também na parte pessoal; sempre confiou em mim, apoiando-me nas horas mais difíceis. E, mesmo depois de ter terminado esta jornada, continua confiando em mim. Obrigado, Bernardo, por me dar esse apoio.

Ao Cesar, que me deu o voto de confiança para vir a este programa e que sempre quis que fizesse algo além do que todo mundo faz. Esta Tese não seria a mesma sem os seus conselhos e sugestões. Agradeço também a todos os meus professores que, sabendo ou sem saber, compartilharam seus conhecimentos comigo e fizeram de mim uma pessoa melhor e um melhor pesquisador. Em especial, à Professora Alicia Matijasevich e ao Ricardo Pinheiro que me deram grandes sugestões para melhorar este trabalho.

Não posso deixar de agradecer à Fundação Wellcome Trust, Capes, Cnpq, ABRASCO, e todas as demais instituições que têm apoiado o trabalho realizado neste programa. E, especialmente, aos participantes da Coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982, sem os quais absolutamente nada disto seria possível.

E agora aos meus peloti-amigos. Esse pessoal que sempre esteve ai para mim e sem os quais esta experiência de vida não teria sido a mesma. Em especial, ao Fabio, à Paolita e ao Alejandro, com os quais me senti numa família enquanto estiveram nesta cidade e me ensinaram tantas coisas. Ao Fernando e à Romina e, claro, a sua família - foram ótimos nossos passeios, comidas e discussões, OBRIGADO por sempre me apoiar. Ao Gio, e seu apoio acadêmico e culinário, Jeo, e suas histórias que nunca ficam chatas, Claris, e sua mantinha, e que sempre comeu as minhas comidas com taaaanta vontade. Maria Carolina, que sempre acreditou em mim. OBRIGADO, Carol, depois vamos sair a correr de novo, Barbara, grande amiga que não me deixava nunca e sempre era parceira para uma cervejinha. Leidy, ainda estou esperando essas arepas, mas igual “te quero”. A Gabi, minha compatriota, sempre torcendo pela gente e sendo uma grande amiga, e como esquecer do Carre e do Matheus, grandes parceiros. Ana, eterna amiga e vizinha, Paula, nossa rockera/metallera, Natalia, Renata, Deia, Yu, Carol Coll, Bruno Gregori e o Thiago (Periquitos), Inácio, um grande, a Ju Carús, sempre tentando-me ensinar mais um pouco de português, Silvana e Marcelo, que festas! Fernando W e Thaize. As minhas queridas BIBI, MANU, Barbara, ROCHA, Aline e Felipe com o Slash. E claro a Fridinha. Sem vocês nada disto teria sido possível, vocês fizeram esses anos inesquecíveis.

Finalmente a Lu, um agradecimento especial, por ter sido um grande apoio durante grande parte deste processo, tanto no acadêmico, no pessoal e no emocional. Por me mostrar um lado da psicologia que não conhecia e o quão maravilhoso que é o Rio Grande do Sul, e me ensinado as bondades desta cidade, montar a cavalo, tomar chimarrão como se deve, beber vinho, ler Érico Veríssimo e dirigir como gaúcho. GRACIAS, LU, por sempre acreditar em mim. E, claro, a sua família e seus pais, Dininha e Neri, que sempre me acolheram e fizeram me sentir em casa. Estarei eternamente agradecido a vocês que me trataram como mais um filho durante esta jornada, isso é inesquecível.

Obrigado a todos e, em geral, quero agradecer à cidade de Pelotas, ao Estado do Rio Grande do Sul e ao Brasil, que me deram o conhecimento que não poderia ter adquirido em nenhum outro lugar.

**GRACIAS**

*“Creio que hoje minha vida deixou, completamente, de ter razão de ser. Destroçado meu lar pela influência lenta e progressiva da incompatibilidade entre minha esposa e eu: convencido da inutilidade ou impraticabilidade de formar um novo lar com uma jovem a quem peço perdão; quase demonstrado por dois sábios sociólogos e um economista, também hoje, que o meu livro “Todas las sangres” é negativo para o país, não tenho mais nada para fazer neste mundo.*

*Creio que minhas forças declinam irremediavelmente.*

*Peço perdão aos que me estimaram por tudo de incorreto que tenha feito contra alguém, ainda que não me lembre nada disso. Tentei viver para servir aos outros. Eu vou ou irei para a terra em que nasci e procurarei morrer ali de imediato. Que me cantem em quíchua de vez em quando, onde quer que seja enterrado em Andahuaylas, e ainda que os sociólogos encarem como piada esse apelo — e com razão — acredito que o canto me chegará não sei onde nem como.*

*Sinto algum terror ao mesmo tempo que uma grande esperança. Os poderes que dirigem aos países monstros, especialmente aos Estados Unidos, que, por sua vez, dispõem o destino dos países pequenos e de todas as pessoas, serão transformados. Talvez haja para o homem em algum tempo a felicidade. A dor existirá para que seja possível reconhecer a felicidade, vivida e transformada em fonte de infinito e triunfante alento.*

*Perdão e adeus. Que Célia e Sybila me perdoem.”*

**José María Arguedas.**

(Andahuaylas, Peru, 18 de janeiro de 1911 – Lima, 2 de dezembro de 1969)

*O quíchua será imortal, amigos desta noite. E isso não se mastiga, só se fala e se escuta.*



## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	iv
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	v
<b>EPÍGRAFE</b> .....	vii
<b>RESUMO</b> .....	4
<b>PROJETO DE PESQUISA</b> .....	6
RESUMO.....	7
ARTIGOS PLANEJADOS .....	8
TERMOS E ABREVIATURAS .....	9
INTRODUÇÃO .....	10
Definições .....	11
Ciclo Vital e Depressão.....	14
Revisão da Literatura .....	27
JUSTIFICATIVA .....	45
OBJETIVOS .....	47
Objetivo geral.....	47
Objetivos específicos .....	47
HIPÓTESES .....	48
METODOLOGIA .....	49
Delineamento .....	49
Coorte de Nascidos vivos em Pelotas de 1982.....	49
População Alvo.....	50
Critérios de Inclusão .....	50
Critérios de Exclusão .....	50
Cálculo de Tamanho da Amostra.....	50
Instrumentos.....	52
Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI).....	52
Variáveis Principais .....	54
Seleção e Treinamento de Entrevistadoras .....	56
Logística.....	56
Estudo Piloto.....	57

Participação do Doutorando no Trabalho de Campo .....	57
COLETA E PROCESAMENTO DE DADOS .....	58
CONTROLE DE QUALIDADE .....	60
ANÁLISE DE DADOS .....	61
Desnutrição .....	62
Polimorfismos Genéticos .....	63
ASPECTOS ÉTICOS.....	64
CRONOGRAMA.....	65
DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS .....	66
FINANCIAMENTO .....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	67
ANEXOS .....	87
MINI .....	87
BDI.....	89
ALTERAÇÕES EM RELAÇÃO AO PROJETO ORIGINAL.....	94
Ancestralidade e depressão. ....	94
Revisão da Literatura .....	95
Objetivo.....	96
Metodologia .....	97
Referências.....	99
<b>ARTIGO 1 .....</b>	<b>102</b>
Low birth weight, preterm birth and small for gestational age effects on adult depression: A systematic review and meta-analysis.....	102
<b>ARTIGO 2 .....</b>	<b>112</b>
Depression, suicidal risk and their association with intrauterine growth, gestational age, and childhood nutrition and growth: A prospective birth cohort study in Brazil .....	112
<b>ARTIGO 3 .....</b>	<b>136</b>
Genomic Ancestry and the social pathways leading to Major Depression in adulthood: The mediating effect of socioeconomic position, discrimination and violence. ....	136
<b>MATERIAL PARA DIVULGAÇÃO NA IMPRENSA.....</b>	<b>156</b>
<b>RELATÓRIO DE CAMPO.....</b>	<b>158</b>
HISTÓRICO DA COORTE 82 .....	159
ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS.....	160

<b>ANEXOS.....</b>	<b>176</b>
ANEXO 1. PERGUNTAS UTILIZADAS DOS QUESTIONARIOS GERAIS .....	176
ANEXO 2. INSTRUÇÕES AOS AUTORES DE CADA REVISTA UTILIZADA COMO MODELO PARA A FORMATAÇÃO DOS ARTIGOS.....	188
Artigo 1: British Journal of Psychiatry .....	188
Artigos 2 e 3: International Journal of Epidemiology.....	198

### **Introdução**

Propõe-se que fatores biológicos precoces aumentam o risco de depressão na vida adulta. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre baixo peso ao nascer, prematuridade, pequeno para idade gestacional (PIG), desnutrição crônica e crescimento na infância, e ancestralidade genômica com depressão na vida adulta.

### **Metodologia**

Usaram-se dados do nascimento, da infância e da vida adulta, da coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982, (n=3576). As variáveis baixo peso ao nascer (<2500g), prematuridade (<37 semanas) e PIG, foram avaliadas no nascimento. Já as variáveis desnutrição crônica e crescimento condicional foram avaliados aos 2 e 4 anos. A ancestralidade africana foi avaliada, usando 370 000 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP). Aos 30 anos, utilizou-se a Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI) para avaliar depressão e risco suicida. Usamos modelos de regressão logística e de Poisson com variância robusta, para calcular odds ratios (OR) e razões de prevalência (RP), e G-computation para análises de mediação. Adicionalmente, fizemos uma revisão sistemática da literatura com meta-análise e metarregressão.

### **Resultados**

A literatura mostra uma associação entre baixo peso ao nascer e depressão na vida adulta (OR=1.39 IC95%[1,21-1,60]). Na coorte, não foi evidenciada uma associação entre variáveis perinatais e infantis com depressão, porém o baixo peso (OR=1,49 IC95%[1,04-2,15]), prematuridade (OR=1,61 IC95%[1,01-2,59]), e PIG (OR=1,81 IC95%[1,18-2,77]) aumentaram

as chances de risco suicida. Depressão maior foi mais alta em indivíduos com maior ancestralidade africana, sendo o nível socioeconômico e a discriminação os principais mediadores desta associação. Adicionalmente no estrato socioeconômico alto a associação foi mais forte (RP=2,74 IC95%(1,06-7,05))

## **Conclusão**

A literatura mostra uma relação entre baixo peso ao nascer e depressão, porém isto não foi evidenciado na amostra deste estudo. Baixo peso, prematuridade e PIG estão associados com um maior risco suicida. A ancestralidade africana, nos estratos socioeconômicos altos, está associada com um maior risco de depressão.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA**

# Determinantes Biológicos Precoces de Depressão na Vida Adulta

Projeto de Pesquisa

**Doutorando:** Christian Loret de Mola Zanatti  
**Orientador:** Bernardo Lessa Horta  
**Co-Orientador:** Cesar G. Victora

Pelotas, 2012

## RESUMO

A Depressão é uma doença não transmissível que contribui com uma grande parte da carga de doença no mundo e cuja etiologia está mediada por diferentes fatores, precoces e contemporâneos. Do ponto de vista do ciclo vital, a depressão tem sido relacionada com múltiplos fatores etiológicos precoces por diferentes mecanismos (período crítico, sensível, por acumulação de risco ou por um efeito disparador). Devido às dificuldades de estudar os efeitos de fatores precoces, pré e pós-natais na vida adulta, as evidências da relação de tais fatores com a depressão são escassas e os caminhos causais não são claros. Baseados em diferentes mecanismos neuroendocrinológicos, propõe-se que diferentes fatores biológicos, como polimorfismos genéticos, peso ao nascer e desnutrição nos primeiros anos de vida, aumentem ao longo prazo o risco para depressão na vida adulta. Assim, o objetivo deste estudo será avaliar a relação entre estes fatores biológicos e depressão na vida adulta, fazendo uma revisão detalhada da evidência que se tem sobre a associação entre peso ao nascer e depressão na vida adulta, na coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982, para avaliar longitudinalmente os efeitos da desnutrição nos primeiros anos de vida e a sua interação com outros fatores pré e pós-natais para a depressão aos 30 anos de vida. A depressão será avaliada pela Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) e pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI). Será realizada uma análise de varredura genômica, usando “Genome Wide Association Studie” (GWAS), destes indivíduos para verificar quais possíveis variações genéticas poderiam estar relacionadas com depressão na vida adulta.

## ARTIGOS PLANEJADOS

1. Peso ao Nascer e Depressão na Vida Adulta: Uma Revisão Sistemática
2. Desnutrição nos Primeiros anos de Vida e Depressão na Vida Adulta: na Coorte de Pelotas de 1982
3. Análise GWAS de Polimorfismos Genéticos e Depressão em Adultos em uma população Latino-americana: Uma descrição de SNPs e sua interação com fatores ambientais nos primeiros anos de vida e Depressão Maior na vida adulta.



## TERMOS E ABREVIATURAS

- 5-HT – Serotonina
- 5-HTTLPR – Região Polimórfica Ligada ao Transportador de Serotonina
- AIG – Adequada para Idade Gestacional
- BDI – Inventário Beck de Depressão
- BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- BPN – Baixo Peso ao Nascer
- CID-10 - *Classificação Internacional de Doenças versão 10*
- DALY – Anos Vividos Ajustados para Incapacidade
- DSM-IV-TR - Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais versão IV revisada
- GWAS – Genome Wide Association Studies
- HPA – Eixo Hipotálamo – Pituitária – Adrenal
- IRS – Inibidor da Recaptação de Serotonina
- MINI – Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
- PIG – Pequeno para Idade Gestacional
- RCIU – Restrição do Crescimento Intrauterino
- SERT – Transportador de Serotonina
- SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único
- YLD – Anos Perdidos por Incapacidade

## INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS, em 2004 as doenças neuropsiquiátricas foram responsáveis por 13,1% da carga de doença no mundo e 24% nas Américas, sendo o transtorno depressivo maior a principal causa de incapacidade [1].

De acordo com os “Years Lost to Disability” (YLD) a depressão já é a principal causa de carga de doença no mundo, sendo este indicador um pouco maior nas mulheres e nos países de alta renda [1]. Além disso, os transtornos ou doenças mentais afetam a capacidade cognitiva, emocional e o controle do comportamento, incapacitando o indivíduo de ter uma função adequada dentro do seu entorno, seja familiar, laboral ou social [1-3].

De acordo com a OMS, em 2004, a prevalência mundial de depressão unipolar era de 2,35% sendo que para a América Latina esta estimativa era quase duas vezes maior (4,3%) [1]. Por outro lado o estudo de Bromet mostrou que a prevalência de depressão seria heterogênea entre os países, dependendo dos métodos utilizados para sua avaliação, sendo a prevalência no último ano similar entre países de alta e baixa renda (5,5% e 5,9% respectivamente). Porém, a prevalência na vida é maior nos países de alta renda (14,6%) em relação aos de baixa renda (11,1%), sendo o Brasil (São Paulo) uma exceção nesta distribuição com uma prevalência nos últimos 12 meses de 10,4% e na vida de 18,4% [4]. Apesar da prevalência de depressão ser maior nos países com maior renda, o baixo nível socioeconômico é um importante determinante da depressão, [2,5-8] aumentando em quase duas vezes o risco [2,6].

Em relação ao sexo, a depressão é mais prevalente entre as mulheres do que nos homens. O risco entre as mulheres é aproximadamente o dobro [1,2,4], mas pode variar em diferentes populações e grupos etários [9-12]. A idade é outro fator que deve ser levado em consideração,

em geral o risco de depressão e as suas consequências aumentam com a idade[4], sendo os idosos o grupo mais suscetível [2,13,14]. Por outro lado, alguns estudos sugerem que outros grupos etários, como por exemplo, mulheres com idade entre 15-44 anos, e em geral adultos jovens, podem apresentar prevalência similar a dos idosos [1,4].

Além destes fatores expostos, existem outros preditores importantes de depressão, como por exemplo, ambientais e familiares (maltrato infantil, capital social) [5,8,15], eventos estressantes na vida [16,17] e a saúde física do indivíduo[2,5,18].

### Definições

As doenças mentais representam um agrupamento de distintos conceitos, e a definição tem mudado ao longo do tempo. O “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” versão IV revisada (*DSM-IV-TR*) [19] e a *Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID-10)* apresentam critérios diagnósticos definidos, com o objetivo de padronizar a definição e diagnóstico dos transtornos mentais [20]. Abaixo estão as definições do DSM-IV-TR para a classificação do transtorno do humor e para o diagnóstico do transtorno depressivo maior, assim como as principais diferenças entre as classificações (DSM-IV-TR e CID-10). Enfatizando as definições do DSM-IV, especialmente para a definição de Episódio Depressivo Maior, já que será essa a definição usada para o estudo, sendo os instrumentos utilizados para a classificação baseados também no DSM-IV.

Segundo o DSM-IV-TR os transtornos de humor estão divididos em:

- Transtornos depressivos (depressão unipolar)
  - Transtorno Depressivo Maior
  - Transtorno Distímico
  - Transtorno não especificado

- Transtornos bipolares
- Transtornos depressivos baseado na etiologia (devido à doença médica ou abuso de substâncias)

Os transtornos depressivos unipolares se diferenciam dos bipolares por não apresentarem episódios de mania, hipomania ou mistos, enquanto os bipolares apresentam pelo menos um episódio de mania e/ou um depressivo com um episódio hipomaniaco[19].

A depressão é um transtorno do humor caracterizado por tristeza, irritabilidade, desinteresse nas atividades cotidianas, perda da capacidade de sentir prazer e sentimentos de desesperança. Estes sintomas podem variar de acordo com a cultura e a sociedade, mas os sintomas fisiológicos como problemas do sono, do apetite e baixa energia são experimentados em quase todos os episódios de depressão. [3]

Conforme mencionado previamente, de acordo com o DSM-IV-TR, os transtornos depressivos são classificados em: Transtorno Depressivo Maior; Transtorno Distímico; e Transtorno Não Especificado. O DSM-IV define o Transtorno Depressivo Maior pela presença de um ou mais Episódio Depressivo Maior, desde que sejam excluídos outros transtornos mentais, como o Transtorno Bipolar ou outras condições como o uso de substâncias. Abaixo será apresentada a definição de Episódio Depressivo Maior.

### **Episódio Depressivo Maior**

De acordo com o DSM IV-TR, o episódio depressivo maior caracteriza-se pela presença de pelo menos cinco dos sintomas listados abaixo em um período de duas semanas e que representem uma alteração em relação ao funcionamento anterior. O indivíduo deve apresentar humor depressivo ou perda do interesse ou prazer.

1. Humor depressivo durante quase todo o dia, a maioria dos dias da semana

2. Perda do interesse ou prazer em atividades cotidianas a maior parte do dia ou todo o dia.
3. Perda ou ganho de peso importante sem um regime alimentar que a justifique, ou perda ou aumento do apetite
4. Insônia ou hipersonia
5. Agitação ou retardo psicomotor
6. Fadiga ou perda da energia
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva
8. Diminuição da capacidade cognitiva
9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação ou planejamento suicida

### **Transtorno Depressivo Maior:**

Caracteriza-se pela presença de um ou mais episódios depressivos maiores, definidos previamente, sem história de episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos, e que não sejam devido ao uso de substâncias ou doença médica.

Conforme mencionado previamente, apenas o DSM-IV define a ocorrência de transtorno depressivo maior. A gravidade da doença (leve, moderada ou severa) é definida pelo número de sintomas, pela sua gravidade e grau de incapacidade funcional. Um episódio leve tem entre cinco e seis sintomas depressivos, com uma incapacidade leve ou manutenção da capacidade funcional, mas com a necessidade de um grande esforço para o funcionamento.

É importante ressaltar que para o presente estudo se tem a limitação no diagnóstico final da Doença Depressiva, dado que não pode se descartar outras doenças médicas ou uso de substâncias. Portanto ao longo do texto será utilizada a frase “Depressão Maior” para definir um indivíduo com Episódio Depressivo Maior (como foi definido anteriormente, referindo-se só as últimas duas semanas) sem história de episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos, sem excluir aqueles que estão usando substâncias.

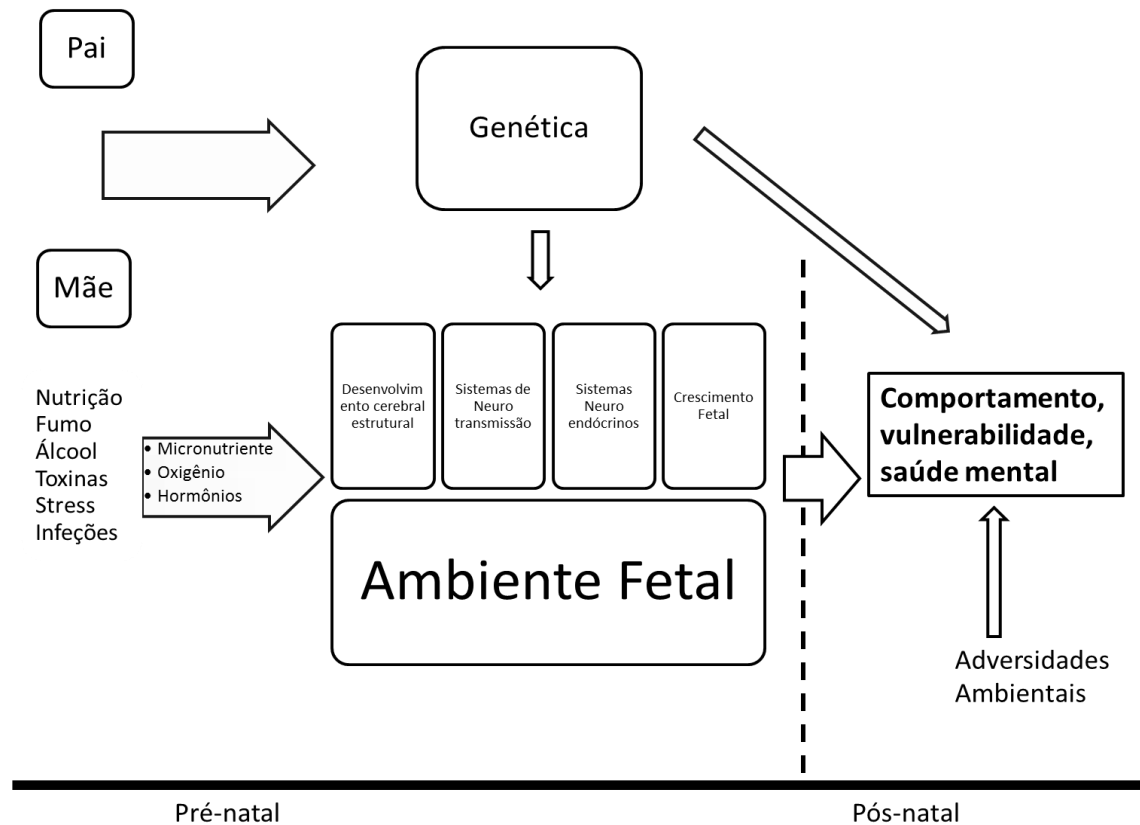
## Ciclo Vital e Depressão

Nos últimos 20 a 30 anos a epidemiologia apresentou muitas mudanças e inovações, dentre estas se encontram os estudos em Epidemiologia do Ciclo Vital, definida por Kuh e Ben-Schlomo como o estudo dos efeitos ao longo prazo, sobre a saúde ou risco de doenças, de exposições, físicas ou sociais, durante a gravidez, infância, adolescência, e vida adulta[21,22], definindo diferentes modelos de risco e períodos no ciclo da vida [23].

Barker foi um dos primeiros a propor que exposições precoces influenciam o desenvolvimento de doenças na vida adulta, especialmente as doenças cardiovasculares e metabólicas, [24-26], mas também outras, como os transtornos mentais. Barker e colaboradores, num estudo retrospectivo de mais de cinco mil indivíduos, observaram que para cada quilograma a menos de ganho de peso no primeiro ano de vida o risco de suicídio na idade adulta aumentava em 45% e 31% para mulheres e homens, respectivamente[27].

Outros estudos em epidemiologia do ciclo vital também avaliaram desfechos em saúde mental[17,18,28-59], especificamente transtornos depressivos[17,18,29,34-40,42,44,50,51,54-59]. Estes estudos têm sugerido que diferentes fatores pré e pós-natais, (Figura 1) como a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) [31,57-59], o baixo peso ao nascer [39,40,42,44,54-56], problemas socioeconômicos, maltrato na infância [17,29,38,50,51], má nutrição na infância [34,36], entre outros [17,35,37] estariam associados ao desenvolvimento ao longo prazo de doenças mentais e depressão.

**Figura 1**



### **Origens fetais da Saúde Mental**

Tirado de \*Schlotz, W. and D. I. Phillips (2009). "Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms." *Brain Behav Immun* **23**(7): 905-916.

Os fatores associados ao desenvolvimento da depressão são múltiplos, podendo ser biológicos, ambientais ou sociais [2], interagindo entre si de diversas maneiras[17,31]. O presente projeto pretende avaliar, dentro do contexto do ciclo vital, possíveis preditores precoces, essencialmente na esfera biológica, de depressão na vida adulta. A revisão da literatura estará centrada nos seguintes fatores de risco para depressão: genéticos, peso ao nascer e desnutrição.

### **Genética**

Até o momento não existe um completo entendimento das bases fisiopatológicas da depressão. Um dos mecanismos propostos para o desenvolvimento de depressão propõe que

estas pessoas, apresentam deficiências de diferentes catecolaminas: dopamina, noradrenalina[60-62], assim como serotonina (5-HT) [62,63] (Teoria da deficiência das Monoaminas). Esta teoria está baseada na associação, tanto a nível observacional como experimental, entre a deficiência destes neurotransmissores e o desenvolvimento da depressão[62-64]. Além disso, diferentes medicamentos que inibem a degradação das mesmas ou incentivam a sua reutilização tem sido efetivos no tratamento da doença[62,64,65]. Deixando de lado a dopamina, cujo efeito na fisiopatologia da depressão é ainda pouco conhecido[60], o papel das monoaminas (noradrenalina e serotonina), na depressão, pode ser devido ao fato que são neurotransmissores excitadores[62] e uma deficiência das mesmas diminui a comunicação neuronal, especialmente ao nível do sistema nervoso central (SNC). Mas, na realidade, a depressão está longe de ser devido à simples diminuição da disponibilidade de monoaminas a nível central [62,64,66,67]. Ainda não são claros os caminhos exatos pelos quais estas moléculas produzem depressão, sendo que aparentemente é uma combinação de fatores genéticos, moleculares e neuronais que interagem para o desenvolvimento da doença [62,64,66].

Especificamente no tocante as bases genéticas da depressão, vários genes têm sido associados à ocorrência de depressão, entre eles o gene NR3C1 para o receptor de glicocorticoides [68,69]; o gene da monoaminoxidasa A[70]; gene do glicogênio sintase kinase-3b, que atua na fosforilação e regulação de enzimas e fatores de transcrição[71] e o gene SLC6A4 que codifica a transcrição do Transportador de Serotonina (SERT) [72-77] e que será à base desta revisão.

A serotonina, monoamina mais estudada nesta doença, é produzida em diferentes zonas do cérebro, entre elas o núcleo da rafe do tronco cerebral, de onde é enviada por via axonal para outras zonas como o córtex cerebral e a amígdala. Ela é liberada nas sinapses e a sua ação ao



nível pré e pós-sináptico pode variar dependendo do local ao nível cerebral que se encontra, ativando ou desativando diferentes cascatas neuro-humorais [67]. Com relação à depressão, a proteína na membrana pré-sináptica transportadora da serotonina (SERT ou 5-HTT) [73,74], encarregada da recaptura da serotonina do espaço sináptico e transporte para ao espaço pré-sináptico para sua reutilização, pode ser afetada com uma desregulação das suas funções, devido a alterações na sua produção, especificamente na região promotora do gene que a codifica[62,65-67] e com um impacto nas vias nervosas e endocrinológicas [66,78].

Um polimorfismo é definido como uma variação no código genético, produzindo diferentes fenótipos, estas diferenças podem ser devido a variações únicas nos nucleotídeos que conformam o DNA, comumente chamadas de SNP (Single-Nucleotide Polymorphism). O gene SLC6A4, localizado no cromossoma 17, que codifica o SERT [72-77], possui dois alelos na sua região promotora, um curto (s) e um longo (l). Existe ampla evidência do efeito do polimorfismo com o alelo “s” (ss homozigoto ou sl heterozigoto) do gene (Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region ou 5-HTTLPR) do transportador de serotonina (SERT) na depressão[72-77], devido a variações de diferentes SNPs[79,80], sendo que a presença de um polimorfismo funcional, com a presença do alelo “s” (curto) estaria relacionada à redução na transcrição do SERT e na densidade dos sítios de enlace do transportador [74,75], com o consequente incremento do risco de depressão [67]. O bloqueio (por exemplo, por IRS) do SERT, ou a diminuição em geral de sua atividade, terá diferentes consequências dependendo do nível cerebral onde ocorre. Por exemplo, na amígdala, ocorrerá, um incremento nos níveis de serotonina, ao nível sináptico, aumentando a sinalização neuronal; por outro lado na rafe o aumento da serotonina vai ter uma retroalimentação negativa tão grande que ocorrerá uma diminuição na secreção da serotonina, reduzindo a sua ação[67].

Evidências sugerem que o efeito do polimorfismo pode estar relacionado a um período crítico ou sensível no desenvolvimento neuronal. Eventos estressantes nos primeiros anos de vida como o maltrato podem ativar a cadeia de eventos que desencadeará depressão na vida adulta [67,77,81]

As evidências sobre papel das serotoninas na ocorrência da depressão são apoiadas pela eficácia dos IRS no tratamento da depressão. Por outro lado, é importante salientar que o efeito fisiológico dos IRS vai em direção oposta à do polimorfismo associado à depressão, devendo ser investigado em maiores detalhes[67]. Aparentemente o polimorfismo não tem um efeito direto [67,77], como poderiam ter outros preditores, mas necessita da combinação ou interação com outros fatores ambientais para aumentar o risco de depressão. [77,81]

#### Interação Gene (5-HTTLPR) Ambiente

Ottman define a Interação Gene Ambiente como “o efeito diferente de uma exposição ambiental sobre o risco da doença em pessoas com diferentes genótipos” ou “o efeito diferente de um genótipo no risco da doença em pessoas com diferentes exposições ambientais” [82], em poucas palavras, é o efeito fenotípico das interações entre os genes e o ambiente. Estudos sugerem que a exposição a eventos estressores no ciclo da vida estaria associada à ocorrência de depressão [83-85]. Caspi e colegas em 2003 foram os primeiros a relatar uma interação gene - ambiente para o desenvolvimento da depressão em adultos jovens[81]. Em uma coorte de nascimentos, eles observaram que o alelo “s” (ss homozigoto ou sl heterozigoto) no polimorfismo 5-HTTLPR, aumenta o risco de depressão na vida adulta entre os indivíduos expostos a eventos estressores, incluindo o maltrato infantil[81]. Por outro lado, o alelo “s” (ss homozigoto ou sl heterozigoto) não aumenta o risco de depressão nos indivíduos sem história de maltrato na infância ou entre os que não tiveram eventos estressores na vida adulta. A exposição

a algum destes fatores estressantes, entre os indivíduos ss homozigoto aumentou o risco em 4,5 vezes para aqueles com exposição a múltiplos eventos estressantes na vida adulta e 1,82 para aqueles que sofreram maltrato severo na infância, sendo menor para os sl heterozigoto (duas vezes para múltiplos eventos estressantes da vida adulta e 1,31 para maltrato severo na infância), e desaparecendo no estrato “ll” homozigotos, sugerindo interação entre ter o alelo “s” e maltrato infantil ou eventos estressores na vida (interação gene ambiente) para a ocorrência de depressão[81].

De acordo com a revisão de Uher e colaboradores, [86] até 2008, 17 estudos tinham replicado a análise de Caspi[81], e 14 deles mostraram algum tipo de interação gene - ambiente[51,87-90] no mesmo sentido identificado por Caspi. Em outra revisão da literatura [77], baseada na revisão de Uher[86], Brown avaliou as diferenças na mensuração da exposição ao evento estressor. Ele relata que foram avaliadas três diferentes exposições ambientais: maltrato infantil, eventos estressores nos últimos cinco anos e eventos ocorridos nos últimos 12 meses. Brown mostra que o maior efeito, para a incidência e cronicidade da depressão foi observado para maltrato na infância, e sua interação com o polimorfismo (5-HTTLPR). Além disso, eventos ocorridos em períodos próximos ao evento depressivo não apresentam uma interação gene - ambiente, e outros eventos estressores na vida adulta (no período de cinco anos anteriores ao evento depressivo) poderiam ter algum efeito, porém as evidências são contraditórias. Similar ao observado em outros estudos, os eventos estressores na vida adulta estão relacionados diretamente com maltrato na infância[91] e poderiam ser mediadores da relação entre o abuso na infância e a depressão na vida adulta. O efeito do maltrato infantil passaria por dois caminhos ou modelos, o primeiro seria de acumulação de risco [23], onde o maltrato infantil é a raiz da exposição a outros eventos estressores na vida e de vulnerabilidades

psicossociais e interpessoais, que irão desencadear a depressão na vida adulta; e o modelo de período crítico [23], onde o efeito do maltrato infantil, sobre a depressão, através da interação com o fator genético (alelo curto “s”), é direta e só se manifesta se acontece nesse período da vida, perpetuando o risco de sofrer a doença ao não ser modificável em outros períodos. Aparentemente na vida adulta o polimorfismo não afeta os níveis de SERT e seu funcionamento entre pessoas deprimidas e não deprimidas [92], ele afeta o transportador em idades precoces da vida, provavelmente comprometendo a maturação das redes neuronais[67]. A infância seria um período crítico e o efeito sobre a maturação das redes neuronais seria irreversível depois desse período [77].

Posteriormente a estas revisões, duas meta-análises publicadas não observaram evidência de interação gene - ambiente [93,94]. Estas revisões possuem algumas limitações, como a não inclusão de vários estudos. De um total de 56 artigos relevantes nesse momento para uma meta-análise, segundo Karg[95], só cinco e 14 foram selecionados nestas duas meta-análises [93,94], portanto os resultados não devem ser levadas em consideração, em decorrência do viés de seleção.

### Epigenética

A epigenética refere-se ao controle reversível de funções genômicas, mediadas principalmente pela metilação do DNA e alterações estruturais da cromatina [96]. Na expressão gênica, as histonas, que são as proteínas em torno das quais o DNA se envolve para formar a cromatina, podem sofrer acetilação, fosforilação ou metilação podendo ter um efeito sobre a estrutura da cromatina regulando a expressão de certas regiões genômicas[97]. Em relação ao genoma, têm-se algumas regiões promotoras que são o ponto chave de processos de metilação, sendo o grau de metilação inversamente proporcional à expressão do gene que controlam[98,99].

A base nitrogenada citosina, é especialmente susceptível a ser metilada, sendo que as regiões do DNA ricas em pares de citosina e guanina (dinucleotídeo CpG) também são zonas promotoras da expressão de muitos genes [99]. O efeito individual e a interação destes processos epigenéticos irão determinar a expressão do gene, em relação à quantidade, localização (em diferentes tecidos) e tempo, e consequentemente contribuir com o desenvolvimento de algumas doenças, como a depressão [98]

Os processos epigenéticos formam parte do controle natural da expressão dos genes [96], estes processos podem ser alterados por fatores externos ao indivíduo, como ambientais [98,100], nutricionais [101], comportamentais [102] ou exposição a eventos estressores [103,104]. Os caminhos pelos quais esses fatores externos podem influenciar fatores genéticos e epigenéticos ainda não são claros, a maioria das pesquisas aponta para uma sobre ativação do Eixo Hipotálamo - Pituitária -Adrenal (HPA), encarregado da regulação endocrinológica, que produz a hipometilação de algumas regiões promotoras de alguns genes, relacionados com a depressão. [103-105]

Além dos estímulos externos, fatores intrínsecos ao indivíduo como polimorfismos no genoma, podem interagir diretamente com fatores epigenéticos, formando os chamados epigenótipos, epi-alelos, e epi-haplótipos, sendo estes, regiões do genoma que não só guardam informação genética, mas também uma combinação de fatores epigenéticos e genômicas (“imprinting genético”), em poucas palavras, a epigenética imprime na região susceptível do genoma formando uma dupla epigene [98]. Existem alguns exemplos da interação entre fatores epigenéticos e polimorfismos do genoma, especificamente para a depressão [106,107], entre eles o já descrito 5-HTTLPR [76,108]

Em resumo, existem três fatores que interagem e influenciam o desenvolvimento do transtorno depressivo: fatores ambientais, polimorfismos do DNA e fatores epigenéticos. Os dois primeiros produzem interações gene e ambiente, os dois últimos os epigenes (epi-haplótipos, epi-alelos) e por último a interação de fatores ambientais com epigenomas [98]. Exatamente os mecanismos pelos quais cada uma dessas interações acontece ainda não estão claros[98,105], tendo o eixo HPA como um possível mediador para algumas situações[103-105]. Portanto os mecanismos genéticos, epigenéticos, ambientais e suas interações nos indivíduos, são complexos, mas importantes para que a doença depressiva se manifeste em alguns indivíduos.

#### Análise Genômica e Depressão

O projeto de mapeamento do genoma humano fez a descrição de uma grande quantidade de genes, mas a maioria deles com associações referentes a doenças com mutações específicas[109]. Para a identificação de associações genéticas com outros tipos de doenças comuns, com variações genéticas dentro da população (polimorfismos) precisava-se de um mapeamento no nível populacional utilizando SNPs. Para isso o projeto HapMap (Haplo type Map) identificou até o momento a localização de mais de 3,1 milhões de SNPs no genoma humano [110]. Este mapeamento tem permitido a criação de uma base de dados, que em combinação com diferentes tecnologias genômicas tem produzido ferramentas para o estudo de varredura genômica (GWAS) [111,112], podendo estudar doenças com bases genéticas de características não-Mendelianas, fazendo o mapeamento de uma quantidade de SNPs no genoma das pessoas estudadas, e comparando cada um deles com o desfecho de interesse[112]. Com esta tecnologia agora é possível identificar a associação de uma grande quantidade de SNPs com diferentes doenças, como a depressão.

Os estudos sobre depressão que utilizaram GWAS têm apresentado resultados contraditórios[113]. Alguns tem achado associações com diferentes e variados SNPs [114-119] em diferentes genes e cromosomas, como o três[115], dois [116] e dezoito [114], que explicam uma pequena porção do risco genético da doença[120], mas outros que utilizaram GWAS em amostras grandes, não foram capazes de estabelecer associação entre SNP e depressão [121-123]. Wray e colaboradores, numa amostra de 2431 casos e 3673 controles, analisaram mais de 1 milhão de SNPs e não encontraram associações significativas com depressão [121]. Nesse mesmo artigo fazendo agora uma metanálise com outros estudos, chegando a juntar 5763 casos e 6901 controles, verificaram que ainda não se podia estabelecer associações significativas, mas citaram alguns SNPs como provavelmente associados [121]. Similarmente, o “Psychiatric GWAS Consortium” analisou mais de 18 mil indivíduos (9240 casos e 9519 controles) e 1,2 milhões de SNPs [122], e Muglia em mais de duas mil pessoas [123] e não relataram associações significativas. Aparentemente precisa-se de estudos com maior número de pessoas para que se possa achar resultados significativos com depressão[113,114,121,122], dado que ao fazer o ajuste de Bonferroni do nível de significância estatística o valor de p para rejeição da hipótese nula passa para valores como por exemplo:  $p < 0,05/10^6$ . Ampliando os Intervalos de Confiança dos OR e RP calculadas, dado que não vai se calcular mais um IC ao 95% se não ao 99,999...% precisando assim de uma maior amostra para ter uma menor variabilidade e assim tentar diminuir os mesmos, além disso os riscos para fatores genéticos pode ser pequena, mas ainda assim a interação com outros fatores ambientais pode ser de grande importância [113,121], como tem sido mostrado por outros estudos [77,81,86].

### ***Peso ao Nascer***

O efeito do peso ao nascer sobre a depressão tem sido avaliado por distintos estudos [18,39,40,42-44,46-48,52-56], que apresentam grande heterogeneidade quanto à metodologia,

seja no delineamento (longitudinal [39,40,42,44,46,49] ou transversal [43,45]), na forma como o peso ao nascer é avaliado, contínua[39,40,43,47], categórica[48], ou se é uma criança prematura ou pequena para a idade gestacional (PIG)[44-46]. Além disso, também existe variabilidade na forma como a depressão é medida e o momento na vida onde é feita esta avaliação, na adolescência [45,47], em adultos jovens [40,43,46], idosos[39] ou em distintos períodos da vida [42,44]. Apesar destas limitações na comparação dos estudos, poderíamos dizer em geral que o baixo peso ao nascer ou a prematuridade são possíveis fatores de risco para depressão na vida adulta [39,40,42-46].

A forma como o peso ao nascer programa o desenvolvimento de problemas depressivos na vida adulta passa por diferentes caminhos, entre eles genético e de interação gene - ambiente, como os já descritos [31,49,51,68,69], mas neste caso, o eixo Hipotálamo - Pituitária – Adrenal (HPA) é fundamental na fisiopatologia da doença [31,124,125].

O peso ao nascer tem sido utilizado como um indicador (proxy) de retardo de crescimento intrauterino (RCIU), geralmente decorrente de restrição nutricional [126], que pode levar o indivíduo a desenvolver diferentes doenças [24,25] entre elas a depressão [31,58]. As vias para que isto aconteça podem estar relacionadas a fatores ambientais e interações gene - ambiente [31,49,51,68,69], mas o papel do desenvolvimento do eixo HPA é de grande importância fisiopatológica [31,124,125]. Tem sido visto em diferentes espécies, incluindo os humanos, que o stress na gestação e nos primeiros anos da vida, produto de diferentes estímulos, internos ou externos, como a restrição nutricional, pode produzir uma alteração do eixo HPA [124,125,127]. Os eventos estressores na etapa pré-natal, como a fome, podem levar a sobre estimulação do hipotálamo, que é controlado pelo mesencéfalo, a amígdala e o hipocampo, aumentando a secreção do fator de liberação da corticotropina (CRF) e vasopressina (AVP), que



por sua vez ativarão a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da pituitária, o que, finalmente, estimula a secreção dos glicocorticoides (Cortisol) a partir do córtex adrenal [41, 96,97]. A exposição prolongada a glicocorticoides na etapa pré-natal pode influenciar o desenvolvimento dos sistemas de neurotransmissão, com hipotrofia do hipocampo, amígdala e do córtex cerebral, por realimentação negativa do cortisol[125] e diminuição do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), neuropeptídeo essencial para o crescimento axonal e sobrevida neuronal[41,62], levando a redução de células neuronais, alterações axonais/dendríticas e pouco desenvolvimento das sinapses [62,125], tendo assim um conjunto de fatores que podem estar associados a quadros depressivos na vida adulta [66,128,129].Um exemplo do efeito estressor sobre o desenvolvimento de depressão na vida adulta vem dos estudos com os indivíduos expostos a fome no final da Segunda Guerra Mundial, na Holanda. Os bebês expostos à fome durante o segundo e terceiro trimestre de gestação, apresentaram maior risco de depressão psicótica na vida adulta [57] e de hospitalização por depressão maior[58]. Além disso, a fome, independente do período pré-natal, aumenta o número de sintomas depressivos na vida adulta. [59]

### ***Desnutrição***

Existem evidências sobre a relação entre desnutrição na infância e risco de transtornos psiquiátricos, especificamente a depressão. Deficiências em alguns micronutrientes, como o folato[130-135], zinco[136], e vitaminas como B6 [137], B12 [132,135] e D [138], devido a alterações em diferentes processos de metilação, aumento de produção de homocisteína, com consequências neurodegenerativas[139] e possivelmente epigenética[140] assim como diretamente na sínteses das monoaminas[132] aumentaria o risco de depressão na idade adulta.

Deficiências nutricionais, como de folato e vitamina B12 durante a gestação e no primeiro ano de vida tem efeitos negativos no desenvolvimento neurológico, restringindo a mielinização axonal, arborização dendritica, e conectividade sináptica, afetando funções psicomotoras, podendo produzir atrofia do SNC[141,142] assim como alterações na produção de monoaminas[141]. Tem sido relatado que a desnutrição em etapas precoces da vida afeta o desenvolvimento cognitivo e o comportamento em crianças e adolescentes[143-149]. Crianças que sofreram algum tipo de deficiência nutricional tem maior risco de apresentar a longo prazo problemas na aprendizagem[144], atenção[143], e na capacidade cognitiva ou desempenho em testes de inteligência[139,143,145,148].

A associação entre desnutrição nos primeiros anos de vida e problemas mentais na vida adulta seria devido ao efeito deletério sobre o SNC, com deficiências na produção de monoaminas. Mas, como será mostrado na revisão da literatura, os estudos sobre este tópico são escassos. Walker et al observaram que crianças com atraso no crescimento entre os 9-24 meses de idade tem maior número de sintomas depressivos aos 17-18 anos[148], e Galler e colaboradores[34], numa coorte de crianças desnutridas (marasmo ou kwashiorkor), avaliaram os efeitos da desnutrição no primeiro ano de vida sobre o desenvolvimento de depressão na adolescência, e o número de sintomas depressivos em crianças desnutridas no início da vida foi maior que em seus controles. Nessa mesma coorte, Waber[36] avaliou o efeito mediador do desenvolvimento cognitivo, mostrando que grande parte do efeito da desnutrição passa por um atraso no desenvolvimento [36].

## Revisão da Literatura

A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO. Para o desfecho (Depressão) foram usados os termos “Depression” e “Depressive disorder”. Como descritores das exposições foram usados os termos “Polymorphism, genetic”, para Genética; “Birth Weight”, “Infant, Low Birth Weight”, “Fetal Growth Retardation”, “Premature Birth”, para peso ao nascer; e “Malnutrition”, “Stunting”, “Stunted”, “Wasting” para desnutrição nos primeiros anos de vida. Não foram utilizados limites para a data de publicação. A Tabela 1 apresenta o número de artigos identificados em cada etapa da revisão bibliográfica.

("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh])

("Depression "OR "Depressive disorder") AND ("Birth Weight" OR "Infant, Low Birth Weight" OR "Fetal Growth Retardation" OR "Premature Birth")

("Depression" OR “Depressive disorder”) AND ("Malnutrition" OR “Stunting” OR “Stunted” OR “Wasting”)

**Tabela 1. Resultado da revisão de literatura realizada através da Lilacs, Scielo, Pubmed.**

Exposição	Total de registros			Total de	Total de artigos	Total de	Artigos
	encontrados em todas as			artigos	selecionados por	resumos	relevantes
	bases			repetidos	Titulo	selecionados	para revisão
	Medline	Lilacs	Scielo				
Polimorfismo							
Genético	1346	53	22	11	369	70	65
Peso ao nascer	216	5	4	2	20	14	13
Desnutrição	571	32	18	6	31	8	4
Total	1971	90	44	19	416	340	20

### ***Genética***

Devido à grande quantidade de artigos que avaliaram a associação entre polimorfismos genéticos e depressão na vida adulta, não apresento um quadro com detalhes de cada um deles. Optou-se pelos artigos mais relevantes, especialmente de revisão. Foram avaliados artigos sobre GWAS, epigenética e interação gene ambiente, e a revisão das mesmas foi apresentada na primeira parte da introdução.

### ***Peso ao nascer***

Em 2001, Thompson e colaboradores[39], na Inglaterra, em uma coorte retrospectiva de médicos (idade média 68 anos), observaram associação inversa entre peso ao nascer e depressão na vida adulta, em homens. A ocorrência de depressão foi avaliada pelo Geriatric Depression Scale (GDS) Geriatric Mental Scale (GMS). Cabe ressaltar que nesta análise se ajustou o peso ao

nascer para o peso no primeiro ano de vida. Portanto, o coeficiente de regressão do peso ao nascer passou a refletir o efeito do ganho de peso no primeiro ano de vida. [39]

Em 2003 Bellingham e Adamson[56] em outra coorte retrospectiva na Inglaterra de 100 participantes com idade média de 26 anos (81 homens e 19 mulheres) observaram uma diferença nas médias do escore de depressão - Hospital Anxiety and Depression Scale. Os indivíduos que nasceram com baixo peso tiveram escore mais alto na escala, indicando maior risco de depressão, porém estes resultados não foram ajustados.

Gale em 2004[54], novamente na Inglaterra, em outra coorte retrospectiva de médicos com idade média de 26 anos, observou que nas mulheres existia uma tendência inversa entre o peso ao nascer e o odds de depressão na vida adulta, definido pela Rutter's Malaise Inventory de 24 itens, onde uma contagem  $\geq 7$  pontos foi considerada como depressão.

Na Dinamarca, Osler e colaboradores[52] observaram em uma coorte retrospectiva de indivíduos com 49 anos que o risco de hospitalização por depressão num período de 33 anos não estava relacionado com o peso ao nascer. Por outro lado, Laursen em 2007[44], também na Dinamarca, em outra coorte retrospectiva com uma maior amostra de indivíduos com idade entre 15-50 anos, observou que o risco de hospitalização com diagnóstico de depressão unipolar [RR=2,23 (95% intervalo de confiança: 1,68-2,95)] era maior em pessoas nascidas pequenas para a idade gestacional e com menos de 37 semanas de idade gestacional.

Nomura e Chemtob[55], nos Estados Unidos, avaliaram aos 26 anos uma coorte de indivíduos acompanhados desde o nascimento. Foi avaliado o efeito do peso ao nascer e do maltrato na infância e a interação entre as exposições, depressão na vida adulta foi avaliada pelo General Health Questionnaire-28. O odds de depressão foi 10 vezes maior entre os nascidos com

baixo peso e expostos ao abuso, enquanto que aqueles que só sofreram de abuso apresentaram odds três vezes maior e os que só tiveram baixo peso não apresentaram maior odds de depressão.

Em outra coorte prospectiva de nascimentos, Alati e Lawlor[40], na Austrália, relataram que apenas em mulheres o peso ao nascer estava inversamente associado com o odds de depressão, definido como uma score  $\geq 16$  (Depressão) ou  $\geq 25$  (Depressão grave) no Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).

Colman e Ploubidis[42] avaliaram na coorte de nascimentos de 1946 no Reino Unido, a presença de sintomas depressivos e ansiosos dos 13 até os 53 anos de idade, na adolescência (13-15 anos) a presença de depressão foi avaliada pela Rutter B2 Teacher Questionnaire, aos 36 anos pela versão curta da "Present State Examination", aos 43 anos foi usada a "Psychiatric Symptom Frequency scale, aos 53 "General Health Questionnaire - 28". Os indivíduos que apresentaram trajetória de sintomas graves e repetidos foram aqueles que tiveram menor média de peso ao nascer e aqueles sem sintomas a maior média de peso ao nascer. Colman em análise transversal comparou o PN com os sintomas em cada idade de avaliação (13, 15, 36, 43, 53) e não observou associação, mas longitudinalmente o maior peso ao nascer esteve inversamente relacionado com o agravamento dos sintomas ao longo da vida adulta [OR=0,92(0,85-0,99)].

Por outro lado, três estudos realizados na Finlândia apresentaram resultados discordantes. Paile, Raikkonen e colaboradores[18], numa coorte retrospectiva, observaram que o baixo peso ao nascer estava associado com maior odds de depressão aos 61 anos [OR=2,64 (95% intervalo de confiança: 1,42–4,91)], avaliado pelo Beck Depression Inventory (BDI). Em outra coorte retrospectiva, Raikkonen[46] comparou crianças nascidas com muito baixo peso com aquelas nascidas a termo e com peso adequado para a idade gestacional, depressão foi definida pelo uso de antidepressivos ou diagnóstico prévio de Depressão. No grupo com muito baixo peso ao

nascer (MBPN), aquelas nascidas PIG apresentaram maior odds de uso de antidepressivos [OR=7,3 (95% intervalo de confiança: 1,2-45,3)] e diagnóstico de depressão [OR=18,4 (95% intervalo de confiança: 3,3-103,0)], sendo importante ressaltar os enormes IC mostrados neste estudo, provavelmente são decorrentes do pequeno tamanho de amostra em cada uma dessas subanálises. Finalmente Herva e colaboradores, também na Finlândia, numa coorte de nascimento não observaram associação entre as diferentes categorias de peso ao nascer (<1900g, 2000-2500g, 2500-2999g, 3000-3500g) e depressão aos 31 anos em homens ou mulheres sendo a depressão uma medida dicotômica e avaliado de duas maneiras, a Hopkins Symptoms Checklist – 25 e o relato de diagnóstico médico na vida de Depressão. [53]

Inskip e colaboradores na Inglaterra, num estudo transversal realizado com mulheres com idade entre 20-34 anos [43] não encontrou associação entre peso ao nascer e depressão na vida adulta (dicotômico), avaliada pelo uso de antidepressivos e o “General Health Questionnaire - 12” (ajustado para avaliar depressão).

Finalmente, Vasiladis[48], nos Estados Unidos, avaliou uma coorte prospectiva com idade entre 18-39 anos e não observou associação entre peso ao nascer e depressão (dicotômico), avaliado pelo Diagnostic Interview Scale (DIS).

Em geral, existe grande heterogeneidade entre os estudos quanto a idade de avaliação do desfecho, apesar da maioria deles (sete) terem avaliado adultos jovens, com idade entre 20 e 30 anos, outros grupos etários foram avaliados, desde adolescentes até indivíduos em idade mais avançadas (>60 anos). Em relação ao delineamento, 11 estudos eram coortes (5 retrospectivas e 6 prospectivas) e dois estudos eram transversais. Na avaliação da depressão, em alguns casos foram utilizadas escalas validadas, que foram categorizadas ou analisadas como escore contínuo,

em outros casos a ocorrência de depressão foi definida pelo uso de medicamentos ou hospitalizações.

A maioria dos estudos (9) observou associação entre peso ao nascer e depressão na vida adulta, para um deles esta associação só foi observada nos homens e em dois só nas mulheres, enquanto que em outros seis não se observou modificação de efeito por sexo.

Dada à evidência atual, poderíamos inferir que existe uma relação entre peso ao nascer e depressão na vida adulta, mas ainda não há dados suficientes para estabelecer uma relação causal. A heterogeneidade nas mensurações da exposição e o desfecho dificultam que se chegue a uma conclusão mais forte.



<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
England. Thompson, Syddall, et al. (2001).	Coorte Retrospectiva Registros médicos. 68 anos 1020 convidados a participar. 882 Participantes 542 Homens 340 Mulheres	Peso ao nascer: Medido por profissional de saúde, coletado de registros de nascimento.	Usaram-se duas ferramentas de medição de depressão: Geriatric Depression Scale (GDS) Geriatric Mental Scale (GMS)  Três definições de evento depressivo.  1. Depressão por GDS ou GMS  2. Depressão por GDS  3. Depressão por GMS.	Odds Ratio Ajuste para variáveis de confusão: Classe social atual e no momento do parto. Perdas no último ano. Morar sozinho Contato social Doença que causa dor e/ou impede atividades	Nos homens com respeito à categoria mais alta (>8.5lb) as crianças tiveram uma tendência a aumentar o odds <6,5lb OR=3,5(1,0-12,8) 6,5-7,5 OR=3,2(1,0-10,5) 7,5-8,5 OR=2,8(0,9-8,9)  Tendência p=0.007.  Nas mulheres nenhum dos odds foi significativo  <6,5lb OR=0,7(0,2-2,2) 6,5-7,5 OR=0,9(0,3-2,4) 7,5-8,5 OR=0,7(0,3-1,8) Tendência p=0.32.
England. Bellingham-Young, D. A. and E. N. Adamson-Macedo (2003)	Transversal Retrospectivo.  Média de 25,9 anos.  Amostra por conveniência. Total 100 participantes. 81 Homens. 19 Mulheres.	Peso ao nascer: Auto relatado.  Categorizado em: <2,5kg; 2,5-3,26kg; 3,27-4,88	Foi usada a Hospital Anxiety and Depression Scale.  Contagem na escala de Depressão usada de forma contínua.	Análise sem ajuste para variáveis de confusão	ANOVA mostrou um F=5.31, (2,97) p=0,006, para diferenças nas médias de pontos da escala de depressão.  Não houve diferença nos grupos entre 2,5kg - 4,88. O único grupo com média maior e diferente entre as três categorias foi o de crianças <2,5kg.

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
England. Gale, C. R. and C. N. Martyn (2004)	Registros médicos, Coorte Retrospectivo.  26 anos.  62% da amostra original foram convidadas a participar. Total 8292 participantes Homens 3745. Mulheres 4547	Peso ao nascer: medido por profissional de saúde, coletado de registros de nascimento.	Rutter's Malaise Inventory de 24 itens foi usada, uma contagem $\geq 7$ foi considerada como depressão.	Análise estratificada para homens e mulheres Cálculo de OR como peso $>3,5\text{kg}$ como referência. Ajustado para variáveis de confusão. Idade gestacional Classe social ao nascer Idade materna Paridade Fumo na gravidez Depressão materna Separação da mãe nos primeiros anos Divórcio ou separação dos pais	Entre as mulheres. Achou-se uma tendência de maior OR de depressão com menor peso ao nascer.  $\leq 2,5 \text{ kg}$ OR=1,3(0,9-1,8) 2,51-3,0 OR=1,3(1,0-1,5) 3,01-3,5 OR=1,0(0,8-1,2)  Tendência p=0.016  Entre os homens Não se encontrou nenhuma categoria diferente com a referência  $\leq 2,5$ OR=1,1(0,7-1,7) 2,51-3,0 OR=1,0(0,8-1,3) 3,01-3,5 OR=1,0(0,8-1,2)  Tendência p=0.818

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
Dinamarca. Osler, M., M. Nordentoft, et al. (2005)	Registros Médicos, Coorte Retrospectiva.  49 anos. Total 10753 pessoas foram analisadas de um total inicial de 12270 (nascidos vivos em Copenhagen em 1953).  Não teve diferença entre homens e mulheres.	Peso ao nascer: medido por profissional de saúde dados coletados dos certificados de nascimento.  Analisada como variável Contínua e Categórica: ≤2499 g; 2500-3499g; >3500g	Alta de um hospital psiquiátrico por depressão num período de 33 anos.	Análise de sobrevida.  Ajustado para Estado civil da mãe Ocupação do pai.	Não se encontrou relação entre peso ao nascer e depressão. Peso ao nascer- contínua HR=1.00(0.98-1.03). ≤2499 g HR=1.01(0.48-2.08) 2500-3499gHR=0.97(0.71-1.30) Referência ≥3500g

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
Australia. Alati, R., D. A. Lawlor, et al. (2007)	Coorte de Nascimento, Prospectivo.  21 anos.  Total 3719 indivíduos (53% da coorte original) Homens 1651. Mulheres 1842.	Peso ao nascer: medido pela equipe do estudo	Depressão na vida com três formas de desfecho usando a escala do CES-D: Categorizada ≥16 pontos (Depressão) ≥25 pontos (Depressão com sintomas graves).  Contínua só comparada com o peso em escores Z.	Modelos foram ajustados para Idade gestacional Idade da mãe Educação materna Estado civil Etnia Fumo, Álcool, depressão e/ou ansiedade na gravidez.	Observou-se uma associação entre peso ao nascer com depressão na vida adulta CES-D ≥16  Referência>3,5kg Total: ≤2.5kg OR=1,55(1,03-2,35) PN score Z OR=0,91(0,83-0,99)  Mulheres 3,01-3,5kg OR=1,47(1,07-2,02) ≤2.5kg OR=2.07(1,20-3,56) PN escore Z OR=0,82(0,73-0,92) CES-D ≥25 OR não foram significativos.  CES-D contínuo e PN escore Z Mulheres B=-0.51(-0,97; -0,063) Nos homens não foram vistas relações entre PN e depressão. Sexo foi um fator de interação importante (p<0,001).

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
England, Escócia e Gales. Colman, I., G. B. Ploubidis, et al. (2007)	Coorte de Nascimento Prospectivo. Análise longitudinal de indivíduos com idade entre 13-53 anos.  4627 indivíduos foram avaliados	Peso ao nascer avaliado de forma contínua.	Foi avaliado de forma diferente em distintas idades número de sintomas depressivos e ansiosos. 13-15 anos Rutter B2 Teacher Questionnaire.  Aos 36 anos versão curta da "Present State Examination".  Aos 43 anos foi usada a "Psychiatric Symptom Frequency scale".  Aos 53 "General Health Questionnaire - 28".	Análise longitudinal descritivo de sintomas depressivos e ansiosos.  Análise ajustada para variáveis de confusão. Sexo Classe social Número de pessoas em casa Educação do pai Divórcio antes dos 12 anos Separação da mãe antes dos quatro anos Separação frequente do pai antes dos 11 Ganho de peso nos primeiros seis anos	Identificaram-se seis grupos de trajetórias de sintomas depressivos e ansiosos:  A média de peso ao nascer foi diferente entre os grupos avaliados ( $p < 0,001$ ). Os indivíduos do grupo com sintomas repetidos graves durante a vida os que tiveram o menor peso ao nascer.  PN e Agravamento de sintomas depressivos OR=0,92(0,85-0,99)
Dinamarca. Laursen, T. M., T. Munk-Olsen, et al. (2007)	Coorte de Nascimento, Prospectivo Avaliados entre 15-50 anos.  No total foram incluídos 2.1 milhões de pessoas nascidos em Copenhagen.	Peso ao nascer para idade gestacional. Crianças no percentil 10 de peso ao nascer foram classificadas como PIG e se dividiu em <37 e > 37 semanas.	Admissão em hospital por com diagnóstico de Depressão Unipolar.	Análise de sobrevivência. Ajustado para variáveis de confusão. Perda dos pais Idade dos pais Lugar de nascimento Sexo Momento no ano de nascimento	Nascer PIG<37 semanas esteve associado com maior risco de Depressão na vida adulta Mas não para PIG> 37 semanas.  Referência Percentil 90  PIG<37 RR=2,23(1,68-2,95)  PIG>37 RR=1,01(0,95-1,08)

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
Estados Unidos. Nomura, Y. and C. M. Chemtob (2007)	Coorte de Nascimento, Prospectivo. Avaliados aos 26 anos.  Total 1748 avaliados (N original 2694)	Peso ao nascer. Avaliado pela enfermeira na sala de parto.  Peso <2500g foi categorizado como BPN.	Foi utilizado o General Health Questionnaire-28 para avaliar Depressão (Dicotomizado)	Análise de interação ajustado para variáveis sócio demográficas.	Os que tiveram BPN e Abuso tinham um incremento do Odds de depressão 10 vezes maior que a categoria de referência (p<0,001). Os que tiveram só abuso o Odds foi três vezes maior (p<0,007). O incremento não foi significativo para os que só tiveram BPN.
Finlândia. Paile-Hyvarinen, M., K. Raikkonen, et al. (2007)	Coorte retrospectiva, avaliada com 61.5 anos.  2003 indivíduos foram avaliados (coorte original 8760). Homens 928. Mulheres 1075	Peso ao nascer: medido por profissional de saúde, coletado de registros de nascimento.	Depressão foi definida usando o Inventário de Beck (BDI).  Usado como contínuo e categórico, com ponto de corte de 10 ou mais, para depressão moderada ou grave.	Ajustado por idade gestacional e outras variáveis Sexo IMC Comorbidades	Pessoas com BPN ( $\leq 2,5$ kg) tiveram um incremento no Odds de depressão (OR=2.64(1,42-4,91))

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
Finlândia. Herva, A., A. Pouta, et al. (2008)	Coorte de Nascimento, Prospectivo, acompanhada até os 31 anos.  Total 8339 participantes (Original 12 058) Homens 4007. Mulheres 4332.	Peso ao nascer em gramas e Peso ponderado para a altura.  Medido ao nascer por pessoal treinado pela coorte.  Categorias de peso ao nascer <1999; cinco categorias mais a cada 500 gramas; ≥ 5000g. Peso ponderado dividido em categorias de percentis.	Duas medidas de Depressão Categóricas.  Hopkins Symptom Checklist-25 ou relato de diagnóstico médico na vida de depressão.	Análise ajustado para Classe social Depressão materna na gravidez Fumo na gravidez Paridade Educação materna Idade gestacional Idade materna IMC mãe antes da gravidez	BPN não foi relacionado com depressão aos 31 anos.  Homens/Mulheres Peso ao nascer Referência 3000-3499 <1900 OR=0,86/0,90 2000-2999 OR=0,91/0,97 2500-2999 OR=0,78/0,97  Peso Ponderado Referência 50-75% <5% OR=1,14/1,09 5-10% OR=1,15/1,50 10-25% OR=0,95/1,07 25-50% OR=0,81/1,09 Todos p>0,05
England. Inskip, H. M., N. Dunn, et al. (2008).	Estudo transversal com indivíduos com idade entre 20-34 anos.  7020 mulheres (97,4%) foram avaliadas.	Peso ao nascer foi auto-relatado ou informado pelos pais.	Usaram-se dois critérios para Depressão:  1. Tratamento prévio de Depressão  2. GHQ-12 com um ajuste no escore para avaliar depressão.	Análise ajustada para fatores de confusão Idade gestacional Idade Classe social Educação Renda Benefícios sociais de saúde.	Não se achou relação entre peso ao nascer e Depressão na vida adulta  PN Reportado/Recordatório Tratamento Prévio OR=1,01(0,98-1,04) OR=1,02(0,96-1,08)  GHQ-12 OR=1,01(0,98-1,05) OR=1,00(0,94-1,07)

<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
Finlandia. Raikkonen, K., A. K. Pesonen, et al. (2008)	<p>Coorte retrospectiva de pacientes com muito baixo peso ao nascer. Acompanhados com idade média de 22.5 anos.</p> <p>No total 162 pacientes da coorte original (n=355) foram convidados e eleitos 172 controles do hospital nascidos consecutivamente, do mesmo sexo e nascidos a termo e não PIG.</p>	Peso ao nascer. Coletado por profissionais de saúde, dados obtidos de registros médicos.	Depressão foi avaliada de forma contínua e categórica, usando as escala do BDI e o CES-D e por uso de antidepressivo (AD) ou diagnóstico prévio por um médico[92].	<p>As análises foram ajustadas para Sexo Idade Educação paterna IMC vida adulta Escolaridade</p>	<p>Indivíduos com MBPN reportaram em geral menos depressão que os controles, mas dependeu do tipo de MBPN, se foi PIG ou AIG.</p> <p>MBPN AIG / PIG vs. Controle CES-D <math>\beta=-29,1(53,7; -8,4) / 2,2(-28,3; 22,9)</math> BDI <math>\beta=-11,6(-40,4; 12,8) / 36,2(1,1; 83,5)</math> AD OR=1,2(0,3-4,2) / 4,0(1,1-14,3) DM OR=0,2(0,1-0,8) / 2,5(1,0-6,3)</p> <p>Os MBPN PIG mostraram maiores números de sintomas e OR comparado aos MBPN AIG.</p> <p>MBPN PIG vs. AIGCES-D <math>\beta=25,2(-0,1; 58,3)</math> BDI <math>\beta=50,4(12,2; 101,6)</math> AD OR=7,3(1,2-45,3) DM OR=18,4(3,3-103,0)</p>



<b>Quadro 1. Revisão bibliográfica de Peso ao Nascer e Depressão na vida Adulta.</b>					
<i><b>Pais/autor/ano</b></i>	<i><b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b></i>	<i><b>Variáveis de exposição</b></i>	<i><b>Avaliação da Depressão</b></i>	<i><b>Análise</b></i>	<i><b>Resultados</b></i>
United States. Vasiliadis, H. M., S. E. Gilman, et al. (2008)	Coorte prospectiva, acompanhada com idade entre 18-39 anos.  Total 1101. Homens 580. Mulheres 521.	Peso ao nascer. Coletado ao nascimento.  PIG, definido como nascer com um peso abaixo do percentil 10.	Depressão Maior foi avaliada usando "Diagnostic Interview Scale" (DIS).  Perguntou-se pelo primeiro episódio de depressão na vida.	Análises estratificadas por sexo Ajustado por Raça Idade e Estado civil da mãe História de doença mental entre os pais Emprego dos pais Idade	Nenhuma das variáveis de Crescimento fetal esteve relacionada com depressão na vida adulta da amostra estudada.  Homens/Mulheres Peso ao Nascer (kg) Referência >3-3,5 <2,5 RR=1,00 (0,46-2,20) RR=0,91 (0,51-1,63) 2,5-3,0 RR=1,41 (0,85-2,32) RR=1,07 (0,69-1,65) >3,5 RR=1,38 (0,89-2,14) RR=1,05 (0,67-1,65)  MBPN RR=0,63 (0,15-2,63) RR=1,46 (0,63-3,39)  PIG RR=0,46 (0,19-1,13) RR=0,83 (0,51-1,35)

### ***Desnutrição***

Conforme mencionado na introdução, existe plausibilidade biológica para a associação entre desnutrição nos primeiros anos de vida e depressão na vida adulta. Porém na revisão da literatura identificamos poucos estudos que avaliaram esta relação.

Walker numa coorte de crianças na Jamaica mostrou que crianças com retardo no crescimento tiveram em média um escore maior na escala de depressão [ $\beta = 0,37$  (95% intervalo de confiança: 0,01; 0,72)]. [148] Galler e Waber avaliaram uma amostra de crianças de Barbados que apresentaram marasmo ou kwashiorkor no primeiro ano de vida e a desnutrição foi associada ao número de sintomas depressivos na adolescência [34,36]. O primeiro deles mostrou em seu estudo publicado em 2010 que as crianças com marasmo ou kwashiorkor tinham em média maior número de sintomas depressivos na adolescência, em relação aos controles sadios da mesma comunidade [34,36]. Waber estudou nos mesmos indivíduos diferentes caminhos pelos quais a desnutrição poderia afetar o desenvolvimento de sintomas depressivos nos adolescentes, mostrando que fatores cognitivos, como o QI, atenção e capacidades de aprendizagem, podiam ser mediadores do efeito da desnutrição sobre a depressão.

A literatura relacionada a este tema é escassa, mas os poucos estudos publicados sugerem uma associação entre a desnutrição na infância e depressão em momentos posteriores da vida.

<b>Quadro 2. Revisão bibliográfica de Desnutrição nos primeiros anos de vida e Depressão em períodos posteriores da vida.</b>					
<b>Pais/autor/ano</b>	<b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b>	<b>Variáveis de exposição</b>	<b>Avaliação da Depressão</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Jamaica. Walker et al. 2007	Coorte Prospectiva, com indivíduos de um ensaio clínico, acompanhada até os 17-18 anos  103 de 129 crianças com retardo do crescimento. 64 de 84 crianças sem retardo do crescimento	Retardo do crescimento, comprimento para idade <2DP  Haviam dois grupos com Retardo do crescimento. Os que não tiveram estimulação (RCSS) e os que tiveram (RCCS)	Questionário curto de ânimo e sentimentos	Comparação de medias e Regressão Linear.  Análise stepwise para eleger variáveis de ajuste  Análise ajustada para Fome	ANOVA entre escore na escale mostra diferenças entre as medias dos três grupos. RCSS 7,1 RCCS 5,0 CONTROL 5,1 (p=0,035).  RCSS $\beta$ =0,37 (0,01; 0,72) RCCS $\beta$ =-0,01 (-0,38;0,35)
Barbados. Galler, et al. 2010	Estudo Prospectivo. Crianças com Marasmo ou Kwashiorko no primeiro ano de vida. Controles comunitários sem desnutrição.  177 Participantes. 62 Marasmo 54 Kwashiorko 61 Controles. Total no início do acompanhamento 320	Desnutrição. Marasmo ou Kwashiorko no primeiro ano de vida, definida no momento de hospitalização com a escala de Gomez (Grado II ou III)	Número de sintomas depressivos. "Minnesota General Adjustment and Morale Scale"	Análise ajustada para Idade Padrão de vida familiar	As crianças com desnutrição no primeiro ano de vida tiveram um maior número de sintomas depressivos na adolescência.  Marasmo $\beta$ =0.59 (p<0,001).  Marasmo ou Kwashiorko $\beta$ =0.53 (p<0,01)

<b>Quadro 2. Revisão bibliográfica de Desnutrição nos primeiros anos de vida e Depressão em períodos posteriores da vida.</b>					
<b>Pais/autor/ano</b>	<b>Tipo estudo/idade do desfecho/amostra</b>	<b>Variáveis de exposição</b>	<b>Avaliação da Depressão</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>
Barbados. Waber, et al. 2011	Estudo Prospectivo. Crianças com Marasmo ou Kwashiorko no primeiro ano de vida. Controles comunitários sem desnutrição.  177 Participantes. 62 Marasmo 54 Kwashiorko 61 Controles. Total no início do acompanhamento 320	Desnutrição. Marasmo ou Kwashiorko no primeiro ano de vida, mais preditores cognitivos (QI, Atenção e teste de conhecimentos), como possíveis fatores de mediação.	Número de sintomas depressivos. "Minnesota General Adjustment and Morale Scale"	Ajustado para diferentes variáveis de confusão. Idade Padrão de vida familiar Mediadores QI Atenção Teste de conhecimentos	As crianças com desnutrição no primeiro ano de vida tiveram maior número de sintomas depressivos na adolescência  Desnutrição sem ajuste para mediadores cognitivos $\beta = 0.295$ ( $p < 0,001$ ). Desnutrição ajustado para mediadores cognitivos $\beta = 0.08$ ( $p > 0,05$ ).

## JUSTIFICATIVA

O impacto das doenças neuropsiquiátricas, especialmente da depressão (o fator de maior carga de doença nesse grupo), é importante visto que este grupo de doenças é responsável por 13,1% dos DALY's no mundo e 24% nas Américas [1].

A prevalência de depressão unipolar no mundo é de 2,35% [1] e na América Latina é quase duas vezes maior do que a estimativa mundial (4,3%) e a prevalência no último ano pode até triplicar[2], como por exemplo, o caso do São Paulo, com uma prevalência maior do que 10%[4].

Claramente a depressão é um problema importante em termos de saúde pública, que afeta a capacidade cognitiva, emocional e do controle do comportamento e incapacita o indivíduo de ter uma função adequada no seu entorno familiar, laboral ou social [1-3]. Esta doença tem-se mostrado suscetível a intervenções psicofarmacológicas e psicoterapêuticas com resultados satisfatórios[150], mas o melhor conhecimento e entendimento da mesma, e o conhecimento de fatores de risco podem ajudar na identificação de grupos mais suscetíveis, para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

Quanto aos fatores de risco, conforme discutido na introdução e na revisão da literatura, a evidência que se tem em relação à associação entre depressão, peso ao nascer e desnutrição infantil ainda é escassa. É necessário uma revisão sistemática da literatura para estabelecer claramente qual o grau de evidência que se tem no momento com respeito ao peso ao nascer e suas implicações como fator de risco. Por outro lado, é clara a falta de publicações que relacionem desnutrição infantil e depressão, provavelmente por não ser um tema de grande importância em países desenvolvidos onde normalmente existem estudos de coortes de nascimentos.

Com relação à genética, não existem estudos que tenham um objetivo tão ambicioso como poder fazer uma varredura genômica, testando mais de dois milhões de SNPs e sua possível relação com a depressão, em países em desenvolvimento, com uma população miscigenada. A maioria de estudos com estas tecnologias tem sido realizado em populações europeias, asiáticas e africanas, mas não miscigenadas como a nossa, onde pode-se ter distribuições diferentes de SNPs e fatores ambientais que interatuem de diferentes formas afetando o risco de depressão na vida adulta. Portanto, esta é uma oportunidade para contribuir com a ciência e tentar modelar melhor as relações genômicas que existem para a depressão.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Determinar a associação entre depressão maior na vida adulta e polimorfismos genéticos, desnutrição nos primeiros anos de vida e restrição de crescimento intrauterino (usando o proxy peso ao nascer de acordo com a idade gestacional), em indivíduos da coorte de nascimentos de 1982 na cidade de Pelotas, RS, Brasil.

### Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência e distribuição dos diferentes polimorfismos genéticos relacionados com depressão na vida adulta nos participantes da coorte dos nascidos em 1982 na cidade de Pelotas.
2. Avaliar a prevalência e distribuição da desnutrição nos primeiros anos de vida e o efeito que tem sobre a depressão na vida adulta.
3. Analisar os possíveis fatores biológicos, sociais e ambientais que podem modificar a associação entre diferentes polimorfismos genéticos e depressão maior na vida adulta.
4. Analisar os possíveis fatores biológicos, sociais e ambientais que podem modificar o efeito da desnutrição sobre depressão maior na vida adulta.
5. Investigar na literatura o efeito do peso ao nascer sobre depressão na vida adulta.

## HIPÓTESES

1. Diferentes polimorfismos genéticos aumentam o risco de depressão na vida adulta e a interação com outros fatores pré e pós-natais aumenta o risco de depressão,
2. A desnutrição nos primeiros anos de vida aumenta o risco de ter depressão maior na vida adulta.
3. O peso ao nascer está inversamente relacionado com a ocorrência de depressão maior na vida adulta.



## METODOLOGIA

### Delineamento

O presente estudo será baseado nas informações coletadas na coorte de nascimentos de 1982, na cidade de Pelotas.

### Coorte de Nascidos vivos em Pelotas de 1982

No ano 1982, entre 1º de Janeiro e 31 de Dezembro, na cidade de Pelotas, todos os nascimentos hospitalares da cidade (99,2% do total de nascimentos) foram identificados e aqueles nascidos vivos cuja família residia na área urbana da cidade foram examinados e as suas mães entrevistadas. Foram identificados 5914 nascidos vivos que foram acompanhados por inúmeras vezes em diferentes momentos. Em 1984 e 1986 se tentou acompanhar toda a coorte e foram avaliadas 4934 e 4742 crianças, respectivamente. Foram coletados dados sócios demográficos, antropométricos, saúde materno infantil, entre outros[151-153]. Esta população ou uma amostra foi acompanhada em outras oportunidades na infância e adolescência.

Um novo acompanhamento da coorte na sua totalidade foi feito entre os anos 2004 e 2005, aproximadamente aos 23 anos de idade, obtendo um percentual de resposta de 77,4%. Neste acompanhamento foi utilizado o “Self Reported Questionnaire” (SRQ), para avaliação da presença de transtornos psiquiátricos comuns.

O último acompanhamento está sendo realizado em 2012, aos 30 anos de idade. Nesta visita está sendo avaliada a composição corporal, o capital humano e a saúde mental. A presença de depressão maior está sendo avaliada com o instrumento “Mini-International Neuropsychiatric Interview” (MINI) e o número de sintomas depressivos com o “Beck’s Depression Inventory” (BDI). Ao contrário de outros acompanhamentos, os membros da coorte estão sendo convidados

a visitar o Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) para a realização das entrevistas e coleta de medidas.

#### População Alvo

Indivíduos nascidos no ano 1982 cuja família residia na zona urbana do Município de Pelotas.

#### Crítérios de Inclusão

Nascidos vivos cuja família residia na zona urbana do Município de Pelotas no ano 1982.

#### Crítérios de Exclusão

Ser analfabeto no acompanhamento aos 30 anos, critério de exclusão do BDI.

#### Cálculo de Tamanho da Amostra

No presente projeto se calculou as diferenças mínimas que poderíamos identificar como sendo estatisticamente significativas, assumindo um total de 4000 pessoas entrevistadas e uma prevalência de depressão entre 5-10%, entre os não expostos, e uma prevalência total de exposição de 5%, 10% e 20%, foram calculadas as prevalências de depressão entre os expostos que poderiam ser encontrados, as Razoes de Prevalência, com um poder de 80% e um alfa de 5% (Tabela 2). As estimativas consideraram um  $R^2=0,2$  para o modelo multivariado com outras variáveis independentes. Os cálculos foram realizados no programa PASS versão 2008.

**Tabela 2. Cálculo de Prevalências de Depressão entre os expostos, Razão de Prevalências a serem calculadas.**

Porcentagem de exposição	Prevalência de Depressão entre os NÃO expostos	Prevalência de Depressão entre os expostos	Razão de Prevalências
5	5%	10.6%	2.12
5	6%	12.1%	2.02
5	7%	13.4%	1.91
5	8%	14.8%	1.85
5	9%	16.1%	1.79
5	10%	17.4%	1.74
10	5%	9%	1.80
10	6%	10.3%	1.72
10	7%	11.6%	1.66
10	8%	12.8%	1.60
10	9%	14.1%	1.57
10	10%	15.3%	1.53
20	5%	8%	1.60
20	6%	9.2%	1.53
20	7%	10.4%	1.49
20	8%	11.6%	1.45
20	9%	12.8%	1.42
20	10%	13.9%	1.39

## Instrumentos

Questionários utilizados nas diferentes fases do estudo podem ser consultados na página: [http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/coorte\\_1982/pesquisa.php](http://www.epidemio-ufpel.org.br/site/content/coorte_1982/pesquisa.php)

No estudo perinatal, o peso ao nascer foi medido usando balanças pediátricas calibradas (Filizolla, Brazil). Em 1984 (dois anos) e 1986 (quatro anos), as crianças foram pesadas em casa usando balanças portáteis (CMS, United Kingdom) e o comprimento foi medido com infantômetro AHRTAG feito localmente [151-153].

Para a avaliação da saúde mental, especificamente da depressão maior será utilizado o “Mini-International Neuropsychiatric Interview” (MINI) e para o número de sintomas depressivos se usará o “Beck’s Depression Inventory” (BDI).

### Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)

Este instrumento é uma entrevista estruturada curta, desenvolvida de forma conjunta por experts dos Estados Unidos e Europa, que utiliza critérios diagnósticos do DSM-IV[19] e CID-10[20] para o diagnóstico das principais doenças psiquiátricas[154]. A versão traduzida para o português foi desenvolvida por Amorim et al [155] e suas propriedades psicométricas tem sido testadas com resultados satisfatórios [156]. A versão 5.0 traduzida (versão utilizada para o presente estudo) está disponível para uso gratuito[157].

Especificamente para este estudo se utilizará o módulo de Depressão Maior, que se baseia em duas perguntas filtro, que avaliam a presença de sintomas de humor deprimido e perda do prazer pelas coisas, e a seguir uma lista de sintomas depressivos, iguais aos já especificados na definição de Episódio Depressivo Maior. Uma pessoa é diagnosticada como deprimida se apresenta pelo menos 3 sintomas depressivos, mais um dos sintomas filtro (humor deprimido e/ou perda de prazer pelas coisas) nas duas últimas semanas (Anexos).

Existem vários métodos e ferramentas para a avaliação dos Transtornos Depressivos e em geral das Doenças Mentais. O MINI foi eleito entre todos eles, já que é uma ferramenta de acesso gratuito, e atualmente é a que mais se aproxima do diagnóstico de Episódio Depressivo Maior, já que é baseada numa entrevista estruturada de avaliação de doenças mentais. Além disso na mesma ferramenta pode-se avaliar outras doenças mentais comuns.

### ***Beck's Depression Inventory (BDI)***

A Escala de Depressão de Beck tem sido utilizada desde 1961 e é baseada numa lista de sintomas depressivos proporcionando uma estimativa confiável do número de sintomas, discriminando os níveis de depressão (leve, moderada e severa) assim como diferenciando os sintomas ansiosos com boas propriedades psicométricas [158]. Essencialmente é uma escala auto aplicada, com 21 perguntas que avaliam sentimentos da pessoa na última semana, cada pergunta com pelo menos quatro opções de resposta, com escore variando de 0 a 3. Portanto, a escala apresenta contagem máxima de 63 pontos.

Uma nova versão (BDI-II) foi publicada em 1996, baseado nas mudanças no diagnóstico de depressão que foram introduzidas pelo DSM-IV, modificando alguns critérios para o diagnóstico e severidade[159]. A versão revisada e traduzida ao português está sendo utilizada neste estudo[160] (Anexos).

Este instrumento será utilizado para avaliar a intensidade e número de sintomas depressivos, já que o MINI não consegue fazer uma discriminação adequada da gravidade da doença.

## Variáveis Principais

### *Dependentes*

Depressão Maior:

Variável dicotômica. Definida a partir da MINI, utilizando critérios diagnósticos DSM-IV-TR.

Serão considerados como tendo depressão maior, os indivíduos que apresentarem ao menos um dos sintomas filtro do instrumento (humor deprimido e/ou perda do interesse ou prazer pelas coisas); e três ou mais dos sete sintomas avaliados pela MINI (Episódio Depressivo Maior) e serão excluídas as pessoas com Episódio Maníaco ou Hipomaníaco, também avaliado pelo MINI.

Sintomas Depressivos:

Variável numérica discreta. Definida pelo BDI, o escore pode variar de 0 a 63.

### *Independentes*

Polimorfismos Genéticos

Variáveis dicotômicas. Usando a técnica de varredura genômica (GWAS), serão avaliados 2.5 milhões de SNPs dos indivíduos e se relacionará cada um desses com os desfechos.

Desnutrição:

Variável categórica. O déficit estatura será definido pelo indicador comprimento para idade mais de 2 desvio padrão abaixo da média da população de referência da Organização Mundial da Saúde, nos acompanhamentos de 1984 e 1986 (dois e quatro anos). Serão usados dois modelos de análise, num primeiro modelo será incluída só a variável desnutrição aos dois anos (desnutrido ou não desnutrido) e num segundo modelo a variável será construída usando quatro possíveis categorias, nunca desnutrido, desnutrido só aos dois anos, desnutrido só aos quatro anos e sempre desnutrido.

Possíveis variáveis de confusão ou modificadoras de efeito:

Ao nascer:

- Sexo da criança
- Idade da mãe, fornecida pela mãe na entrevista perinatal
- Estado civil da mãe, variável categórica nominal
- Escolaridade, variável discreta, número de anos completos no momento do nascimento
- Renda familiar, variável ordinal, categorizada em salários mínimos
- Cor da Pele, variável categórica
- Fumo da mãe durante a gravidez, na entrevista perinatal a mãe foi perguntada sobre o consumo de cigarros na gravidez e as fumantes informaram o número de cigarros fumados e duração do hábito de fumar na gestação
- Número de consultas pré-natais, Variável discreta
- IMC da mãe, variável contínua  $\text{Peso/Altura}^2$ . Auto relato do peso e altura no início da gravidez pela mãe no momento da entrevista (perinatal)
- Paridade, variável discreta, número de filhos
- Fatores de alto risco gestacional, variável categórica, Diabetes, toxemia, Hipertensão Arterial, ameaça de aborto, aborto natimorto ou pré-termo prévio, outros.
- Idade gestacional em semanas, variável discreta
- Peso ao nascer, variável contínua, padronizada em escore Z de acordo com o sexo e a idade gestacional de acordo com a referência de Williams [161]. Poderá ser usada como variável de exposição ajustando só para variáveis do pré-natal, e de confusão para o análise da desnutrição aos 2 e 4 anos.
- Morbidade nos primeiros sete dias, variável categórica, se apresentou alguma doença nos primeiros sete dias de vida

Pós-natal:

- Contato dos pais com a criança, variável categórica, contato, diário, semanal, mensal ou nunca
- Aleitamento materno, variável contínua, indicando a duração da amamentação em meses.

#### Seleção e Treinamento de Entrevistadoras

Todas as entrevistadoras desde o acompanhamento inicial da coorte foram treinadas e avaliadas nos diferentes componentes dos estudos realizados em cada momento. Especificamente para a avaliação de peso e comprimento, elas foram treinadas e padronizadas.

Em relação ao acompanhamento atual da coorte de 1982, todas as entrevistadoras foram treinadas por pelo menos uma semana, algumas delas tinham recebido treinamento anterior pela equipe da Coorte de nascidos vivos de 1993, que realizou seu acompanhamento nos anos 2011 e 2012.

As psicólogas que aplicaram os instrumentos de avaliação da saúde mental (MINI e BDI) receberam treinamento por uma psicóloga e um psiquiatra com experiência no uso destes instrumentos.

Os entrevistadores e as psicólogas receberam treinamento no uso do Programa “Pendragon” versão VI. Programa utilizado para a aplicação dos questionários.

#### Logística

Nos acompanhamentos anteriores da coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982, se realizou uma busca ativa nos setores censitários da zona urbana da cidade de Pelotas. No estudo perinatal em 1982, os 7392 nascimentos hospitalares (urbanos e rurais) ocorridos em Pelotas, foram identificados e aqueles recém-nascidos vivos cuja família residia na área urbana da cidade de Pelotas foram examinados e as mães entrevistadas[151]. No segundo e terceiro



acompanhamento feito em 1984 e 1986 todas as crianças da coorte inicial foram procuradas, em todos os domicílios urbanos da cidade (cerca de 70 mil). Estas foram novamente pesadas e medidas e, além da coleta de outras variáveis sócio- demográficas, de saúde, desenvolvimento psicomotor e características familiares e especificamente da mãe [151,153].

O acompanhamento atual está sendo realizado quase em sua totalidade no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), tentando localizar a todos os participantes iniciais da coorte, com os dados de telefone e endereço obtidos em acompanhamentos anteriores. Neste acompanhamento as pessoas são agendadas para ir um dia, são recebidas por uma entrevistadora, que lê o consentimento informado e a pessoa decide finalmente se quer participar ou não de todos os exames e questionários que serão feitos. Logo a pessoa passa a fazer diferentes exames físicos, entre eles de antropometria, sangue, pressão arterial, etc. Além disso, responde questionários, entre eles um geral, com perguntas, sócio demográficas, de saúde geral, outro confidencial e os questionários de Saúde Mental.

### Estudo Piloto

Foram realizados estudos piloto para os diferentes instrumentos utilizados no acompanhamento atual. No caso de Saúde Mental foi feito um estudo piloto em aproximadamente 20 pessoas para a aplicação do MINI, estabelecendo o tempo aproximado de duração da aplicação do questionário na sua totalidade (aproximadamente 10 minutos). As perguntas foram revisadas quanto sua compreensão por todos os participantes.

### Participação do Doutorando no Trabalho de Campo

A minha participação como Doutorando foi exclusivamente no acompanhamento aos 30 anos da Coorte de Nascidos vivos em Pelotas de 1982, para a realização da tese de Doutorado, participando das seguintes atividades:

- Reuniões semanais, desde um ano antes de começar o acompanhamento, assim como durante o mesmo, coordenando com os outros companheiros e coordenadores os diferentes aspectos do acompanhamento aos 30 anos da Coorte de Pelotas de 1982.
- Busca e discussão dos diferentes instrumentos de avaliação da Saúde Mental para serem usados durante o acompanhamento.
- Organização das reuniões de treinamento das psicólogas, encarregadas das entrevistas psicológicas.
- Coordenação direta com as psicólogas durante o trabalho de campo, esclarecendo possíveis dúvidas e padronizando processos.
- Digitalização do MINI e BDI.
- Análise de inconsistências no Banco de Dados, especialmente na área de Saúde Mental do Questionário Geral e psicológico.
- Realização do questionário de controle de qualidade do acompanhamento.
- Criação de variáveis de saúde Mental no Banco de Dados para ser analisadas.

## COLETA E PROCESAMENTO DE DADOS

Atualmente está sendo realizada uma nova coleta de dados, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE). Especificamente a coleta dos dados de Saúde Mental, está sendo realizada com o programa Pendragon versão VI, sendo que o MINI e o BDI, nas versões testadas no estudo piloto, foram digitalizados para serem aplicados desta forma.

Como pode ser visto no anexo, o MINI é um instrumento com pulos em algumas perguntas, e condicionais. Portanto para a digitalização foi inserido, na linguagem do programa, esses pulos. Assim na tela do computador, ao começar cada bloco de perguntas aparecem primeiro as perguntas filtro de cada um, se a pessoa responde negativamente essas perguntas, o

resto das questões desse bloco não é apresentado para a entrevistadora. Se forem afirmativas as perguntas filtro, abre-se um módulo com as perguntas seguintes, tentando seguir a lógica do questionário original, sem ter que mostrar todas as perguntas para as entrevistadoras, evitando assim possíveis erros humanos e fazendo os pulos corretamente.

No caso do BDI a digitação foi diferente já que o questionário não tem pulos e todas as perguntas têm que ser feitas para a contagem final. Portanto foi inserido no programa a condição que todas as perguntas do BDI fossem obrigatórias, a entrevistadora não pode pular a pergunta se não preenche com algum dado a atual, evitando dados perdidos para uma ou mais perguntas.

## CONTROLE DE QUALIDADE

Para assegurar uma boa qualidade do estudo, em cada um dos acompanhamentos, incluindo o atual, foram realizados diferentes procedimentos de controle:

1. Treinamento e aplicação de questionários padronizados.
2. Treinamento e padronização de medidas antropométricas e biológicas.
3. Calibração periódica dos equipamentos.
4. Reuniões frequentes entre coordenadores do estudo, supervisores e entrevistadores de campo para discussão e esclarecimento quanto a logística do estudo.
5. Supervisão durante a realização dos exames.
6. Repetição de 5 a 10% das entrevistas por supervisores do trabalho de campo.
7. Digitação dupla dos dados com checagem de amplitude e consistência.

Além disso, para aplicação do MINI e BDI foram realizados estudos pilotos com 20 pessoas, para assegurar a boa qualidade do instrumento, a compreensão entre a população e verificar o tempo adequado de aplicação. As psicólogas que aplicaram estes questionários receberam um treinamento por uma psicóloga e um psiquiatra experientes quanto ao uso destes instrumentos, para assegurar a qualidade das respostas uma revisão mensal das inconsistências nestes questionários está sendo realizada.

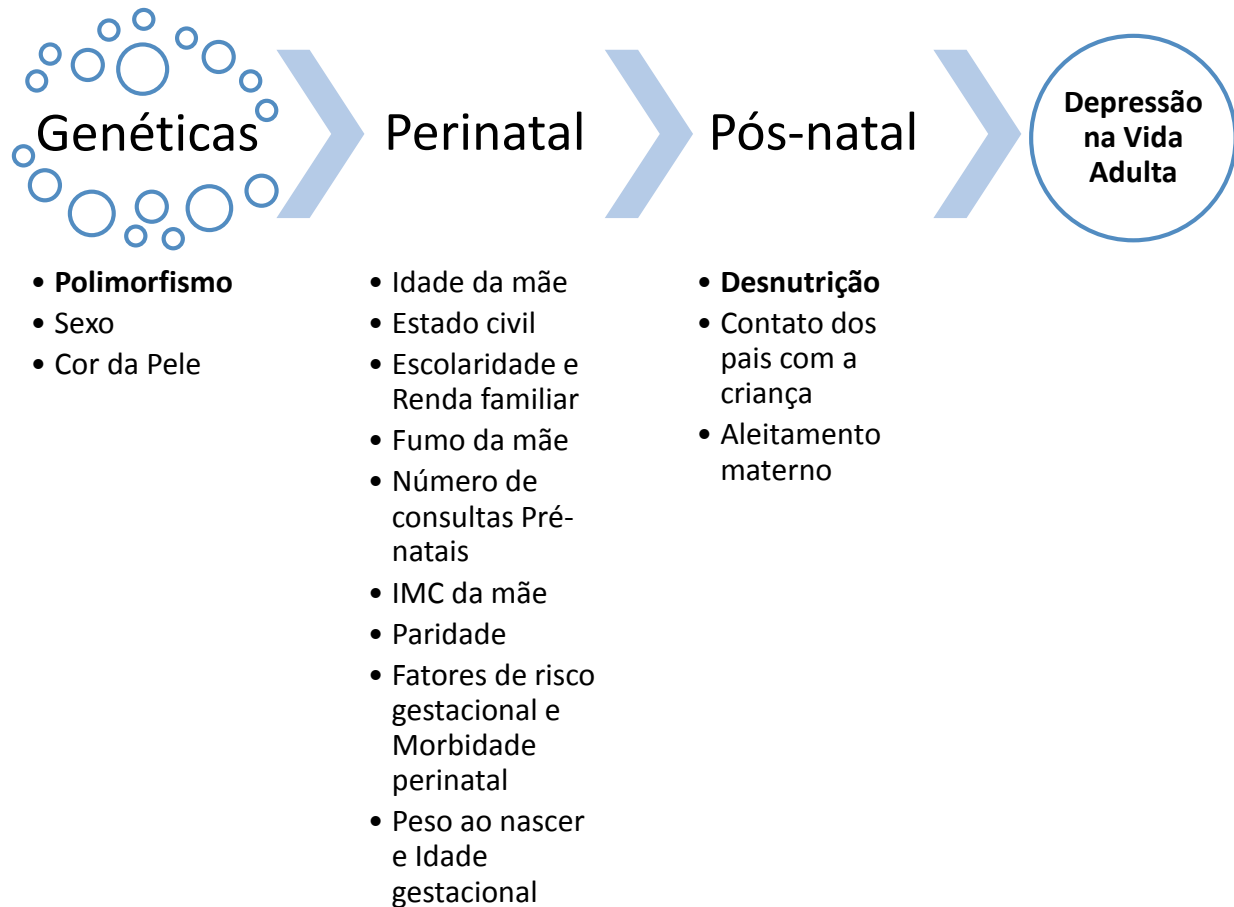
## ANÁLISE DE DADOS

Serão utilizadas as informações dos acompanhamentos da coorte de nascidos vivos em Pelotas de 1982, para os acompanhamentos de 1982, 1984 e 1986, como do acompanhamento atual do ano 2012. Será realizada uma análise descritiva e univariada dos desfechos de depressão (Depressão Maior e sintomas depressivos) assim como das principais variáveis de exposição (desnutrição e polimorfismos) e outras possíveis variáveis de confusão ou modificadoras de efeito.

Um modelo conceitual e de análise da relação entre as exposições e o desfecho é apresentado na Figura 2.

**Figura 2**

**Modelo Conceitual e de análise dos fatores precoces de Depressão na vida adulta.**



#### Desnutrição

A variável desnutrição será analisada como variável independente de desnutrição aos dois e quatro anos e a interação entre os dois períodos (nunca desnutrido, desnutrido só aos dois anos, desnutrido só aos quatro anos, sempre desnutrido). Para análise multivariada, será utilizada a regressão de Poisson. Para o desfecho Depressão Maior identificado pela MINI, será utilizada a regressão de Poisson com ajuste robusto da variância para a estimativa das razões de prevalência.

No caso do BDI (desfecho contínuo), também será utilizada a regressão de Poisson. Como o BDI tem um escore que podemos considerar como uma contagem, será avaliado o risco de ter uma maior ou menor quantidade de pontos na escala (sintomas depressivos).

Para cada um dos desfechos serão utilizados dois modelos de regressão. No primeiro será utilizada a variável desnutrição aos dois anos, ajustado para as variáveis de confusão já especificadas, aos dois anos. No segundo modelo será analisada a variável desnutrição aos quatro anos e a interação entre as variáveis desnutrição aos dois e aos quatro anos (nunca desnutrido, desnutrido só aos dois, desnutrido só aos quatro, sempre desnutrido), ajustado para possíveis variáveis de confusão. Com o primeiro modelo pode-se ver o efeito total de estar desnutrido aos dois anos (efeito de período crítico), independentemente de estar ou não desnutrido aos quatro anos. No segundo modelo pretende-se ver o efeito cumulativo da desnutrição dos dois aos quatro anos, e o efeito crítico de cada período.

Nos modelos multivariados a interação entre as variáveis de desnutrição com as covariáveis serão testadas, deixando nos modelos as que atingiram o nível de significância para ingresso no modelo ( $p < 0,2$ ).

Serão calculados Intervalos de Confiança de 95% e um  $p < 0,05$  será considerado significativo, exceto no caso dos testes de interação onde será considerado um  $p < 0,1$ .

#### Polimorfismos Genéticos

O estudo de varredura genômica (GWAS) irá avaliar mais de dois milhões de SNPs, com os desfechos de depressão na vida adulta. Será feita comparação das frequências dos SNPs entre os deprimidos e não deprimidos, obtendo Odds Ratios (OR) e RP, totais (alélicos) e separados para os heterozigotos e homozigotos; se usará teste de qui-quadrado para as análises univariadas. Devido aos múltiplos testes utilizados na análise (mais de dois milhões) será utilizado o ajuste de

Bonferroni, dividindo o valor do p pelo número de testes realizados, portanto, em dois milhões de teste será considerado significativo  $p < 0,5/2 \times 10^6$ . Para mostrar os resultados finais, nos diferentes genes e cromossomas, serão utilizados gráficos tipo Manhattan Plot, Quantile-Quantile Plots, Regional Association Plots, etc.[112].

## ASPECTOS ÉTICOS

Todos os acompanhamentos da coorte de Pelotas de 1982 foram aprovados pelo comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Em todos eles se obteve o consentimento dos indivíduos ou de seus responsáveis.



## CRONOGRAMA

<b>Quadro 3. Cronograma de atividades e períodos de execução</b>																							
Atividade	2011					2012					2013					2014							
	Mar- Abr	Mai- Jun	Jul- Ago	Set- Out	Nov- Dez	Jan- Fev	Mar- Abr	Mai- Jun	Jul- Ago	Set- Out	Nov- Dez	Jan- Fev	Mar- Abr	Mai- Jun	Jul- Ago	Set- Out	Nov- Dez	Jan- Fev	Mar- Abr	Mai- Jun	Jul- Ago	Set- Out	Nov- Dez
Revisão de literatura																							
Elaboração do projeto																							
Elaboração do Trabalho de campo																							
Trabalho de campo																							
Análise dos dados																							
Redação de artigos																							
Defesa de tese																							

## DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados como artigos científicos para publicação nos periódicos pertinentes. De igual forma, o conjunto de resultados será apresentado como Tese de conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas.

## FINANCIAMENTO

As fases iniciais do estudo de coorte foram financiadas pelo Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil), o Ministério de Saúde (Brasil), International Development Research Center (Canadá), United Nations Development Fund for Women (Reino Unido). Nos últimos acompanhamentos da coorte de Pelotas de 1982, bem como o de 2012, o grupo de pesquisadores obteve recursos para a sua realização através da Wellcome Trust. A análise de varredura genômica foi financiada pelo DECIT – Ministério da Saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. (2008) The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO.
2. World Health Organization. (2001) The World Health report, 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva.
3. Steve Hyman, Dan Chisholm, Ronald Kessler, Vikram Patel, Whiteford H (2006) Mental Disorders. In: Dean T. Jamison, Joel G. Breman, Anthony R. Measham, George Alleyne, Mariam Claeson et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. Washington: Oxford University Press and The World Bank.
4. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, et al. (2011) Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med 9: 90.
5. Li N, Pang L, Chen G, Song X, Zhang J, et al. (2011) Risk factors for depression in older adults in Beijing. Can J Psychiatry 56: 466-473.
6. Melchior M, Chastang JF, Walburg V, Arseneault L, Galera C, et al. (2010) Family income and youths' symptoms of depression and anxiety: a longitudinal study of the French GAZEL Youth cohort. Depress Anxiety 27: 1095-1103.
7. Najman JM, Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Bor W, O'Callaghan MJ, et al. (2010) Family poverty over the early life course and recurrent adolescent and young adult anxiety and depression: a longitudinal study. Am J Public Health 100: 1719-1723.
8. Nikulina V, Widom CS, Czaja S (2011) The role of childhood neglect and childhood poverty in predicting mental health, academic achievement and crime in adulthood. Am J Community Psychol 48: 309-321.

9. Tintle N, Bacon B, Kostyuchenko S, Gutkovich Z, Bromet EJ (2011) Depression and its correlates in older adults in Ukraine. *Int J Geriatr Psychiatry* 26: 1292-1299.
10. Naninck EF, Lucassen PJ, Bakker J (2011) Sex differences in adolescent depression: do sex hormones determine vulnerability? *J Neuroendocrinol* 23: 383-392.
11. Hankin BL, Mermelstein R, Roesch L (2007) Sex differences in adolescent depression: stress exposure and reactivity models. *Child Dev* 78: 279-295.
12. Wang JK, Su TP, Chou P (2010) Sex differences in prevalence and risk indicators of geriatric depression: the Shih-Pai community-based survey. *J Formos Med Assoc* 109: 345-353.
13. Hinz A, Kittel J, Karoff M, Schwarz R (2004) Age and sex dependencies of anxiety and depression in cardiologic patients compared with the general population. *Psychosoc Med* 1: Doc09.
14. Mitchell AJ, Izquierdo de Santiago A (2009) [Prognosis of depression in the elderly in comparison with adult age. Is there a significant clinical difference?]. *Actas Esp Psiquiatr* 37: 289-296.
15. Aslund C, Starrin B, Nilsson KW (2010) Social capital in relation to depression, musculoskeletal pain, and psychosomatic symptoms: a cross-sectional study of a large population-based cohort of Swedish adolescents. *BMC Public Health* 10: 715.
16. Kinyanda E, Woodburn P, Tugumisirize J, Kagugube J, Ndyabangi S, et al. (2011) Poverty, life events and the risk for depression in Uganda. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 46: 35-44.

17. Kendler KS, Gardner CO (2011) A longitudinal etiologic model for symptoms of anxiety and depression in women. *Psychol Med* 41: 2035-2045.
18. Paile-Hyvarinen M, Raikkonen K, Forsen T, Kajantie E, Yliharsila H, et al. (2007) Depression and its association with diabetes, cardiovascular disease, and birth weight. *Ann Med* 39: 634-640.
19. American Psychiatric Association. Task Force on D-I (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association.
20. World Health Organization., editor (2004) International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. 10 ed. Geneva.
21. Ben-Shlomo Y, Kuh D (2002) A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *International Journal of Epidemiology* 31: 285-293.
22. Kuh D, Ben-Shlomo Y (2004) A life course approach to chronic disease epidemiology. Oxford: Oxford University Press.
23. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C (2003) Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 57: 778-783.
24. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, et al. (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67.
25. Hales CN, Barker DJ (2001) The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60: 5-20.

26. Hales CN, Barker DJ (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601.
27. Barker DJ, Osmond C, Rodin I, Fall CH, Winter PD (1995) Low weight gain in infancy and suicide in adult life. *BMJ* 311: 1203.
28. Kilgour AH, Starr JM, Whalley LJ (2010) Associations between childhood intelligence (IQ), adult morbidity and mortality. *Maturitas* 65: 98-105.
29. Melchior M, Moffitt TE, Milne BJ, Poulton R, Caspi A (2007) Why do children from socioeconomically disadvantaged families suffer from poor health when they reach adulthood? A life-course study. *Am J Epidemiol* 166: 966-974.
30. Rifkin L, Lewis S, Jones P, Toone B, Murray R (1994) Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 165: 357-362.
31. Schlotz W, Phillips DI (2009) Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 23: 905-916.
32. Thompson L, Kemp J, Wilson P, Pritchett R, Minnis H, et al. (2010) What have birth cohort studies asked about genetic, pre- and perinatal exposures and child and adolescent onset mental health outcomes? A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19: 1-15.
33. Gilman SE (2002) Childhood socioeconomic status, life course pathways and adult mental health. *Int J Epidemiol* 31: 403-404.
34. Galler JR, Bryce CP, Waber D, Hock RS, Exner N, et al. (2010) Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11-17. *J Child Psychol Psychiatry* 51: 789-798.

35. Gavin AR, Lindhorst T, Lohr MJ (2011) The prevalence and correlates of depressive symptoms among adolescent mothers: results from a 17-year longitudinal study. *Women Health* 51: 525-545.
36. Waber DP, Eaglesfield D, Fitzmaurice GM, Bryce C, Harrison RH, et al. (2011) Cognitive impairment as a mediator in the developmental pathway from infant malnutrition to adolescent depressive symptoms in Barbadian youth. *J Dev Behav Pediatr* 32: 225-232.
37. Dunn EC, Uddin M, Subramanian SV, Smoller JW, Galea S, et al. (2011) Research review: gene-environment interaction research in youth depression - a systematic review with recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 52: 1223-1238.
38. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL (2002) Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *Int J Epidemiol* 31: 359-367.
39. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ (2001) Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 179: 450-455.
40. Alati R, Lawlor DA, Mamun AA, Williams GM, Najman JM, et al. (2007) Is there a fetal origin of depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol* 165: 575-582.
41. Casper RC (2004) Nutrients, neurodevelopment, and mood. *Curr Psychiatry Rep* 6: 425-429.
42. Colman I, Ploubidis GB, Wadsworth ME, Jones PB, Croudace TJ (2007) A longitudinal typology of symptoms of depression and anxiety over the life course. *Biol Psychiatry* 62: 1265-1271.

43. Inskip HM, Dunn N, Godfrey KM, Cooper C, Kendrick T (2008) Is birth weight associated with risk of depressive symptoms in young women? Evidence from the Southampton Women's Survey. *Am J Epidemiol* 167: 164-168.
44. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Bo Mortensen P (2007) A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *J Clin Psychiatry* 68: 1673-1681.
45. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Olsson CA, Morley R (2004) Prematurity at birth and adolescent depressive disorder. *Br J Psychiatry* 184: 446-447.
46. Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, Kajantie E, Hovi P, et al. (2008) Depression in young adults with very low birth weight: the Helsinki study of very low-birth-weight adults. *Arch Gen Psychiatry* 65: 290-296.
47. Rice F, Harold GT, Thapar A (2006) The effect of birth-weight with genetic susceptibility on depressive symptoms in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15: 383-391.
48. Vasiliadis HM, Gilman SE, Buka SL (2008) Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 117: 306-312.
49. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N, Jacobs N, Myin-Germeys I, et al. (2009) Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol Med* 39: 1077-1086.
50. Bet PM, Penninx BW, Bochdanovits Z, Uitterlinden AG, Beekman AT, et al. (2009) Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with



depression: New evidence for a gene-environment interaction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B: 660-669.

51. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, et al. (2006) Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 59: 673-680.

52. Osler M, Nordentoft M, Andersen AM (2005) Birth dimensions and risk of depression in adulthood: cohort study of Danish men born in 1953. *Br J Psychiatry* 186: 400-403.

53. Herva A, Pouta A, Hakko H, Laksy K, Joukamaa M, et al. (2008) Birth measures and depression at age 31 years: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychiatry Res* 160: 263-270.

54. Gale CR, Martyn CN (2004) Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 184: 28-33.

55. Nomura Y, Chemtob CM (2007) Conjoined effects of low birth weight and childhood abuse on adaptation and well-being in adolescence and adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161: 186-192.

56. Bellingham-Young DA, Adamson-Macedo EN (2003) Foetal origins theory: links with adult depression and general self-efficacy. *Neuro Endocrinol Lett* 24: 412-416.

57. Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM (1995) Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *Br J Psychiatry* 166: 601-606.

58. Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES (2000) Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 157: 190-195.
59. Stein AD, Pierik FH, Verrips GH, Susser ES, Lumey LH (2009) Maternal exposure to the Dutch famine before conception and during pregnancy: quality of life and depressive symptoms in adult offspring. *Epidemiology* 20: 909-915.
60. Dunlop BW, Nemeroff CB (2007) The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 64: 327-337.
61. Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 1: 5-12.
62. Belmaker RH, Agam G (2008) Major depressive disorder. *N Engl J Med* 358: 55-68.
63. Brown GM (1997) Reduced serotonin responsivity in depression. *Am J Psychiatry* 154: 442.
64. Krishnan V, Nestler EJ (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455: 894-902.
65. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP (2004) Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 4: 109-123.
66. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML (2012) Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379: 1045-1055.
67. Sibille E, Lewis DA (2006) SERT-ainly involved in depression, but when? *Am J Psychiatry* 163: 8-11.

68. Krishnamurthy P, Romagni P, Torvik S, Gold PW, Charney DS, et al. (2008) Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in premenopausal women with major depression. *Horm Metab Res* 40: 194-198.
69. van Rossum EF, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, et al. (2006) Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 59: 681-688.
70. Fan M, Liu B, Jiang T, Jiang X, Zhao H, et al. (2010) Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatr Genet* 20: 1-7.
71. Yoon HK, Kim YK (2010) Association between glycogen synthase kinase-3 $\beta$  gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 331-334.
72. Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, et al. (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1: 453-460.
73. Owens MJ, Nemeroff CB (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40: 288-295.
74. Nemeroff CB, Owens MJ (2009) The role of serotonin in the pathophysiology of depression: as important as ever. *Clin Chem* 55: 1578-1579.
75. Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Huang YY, Simpson N, et al. (2006) Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry* 163: 52-58.

76. Philibert RA, Sandhu H, Hollenbeck N, Gunter T, Adams W, et al. (2008) The relationship of 5HTT (SLC6A4) methylation and genotype on mRNA expression and liability to major depression and alcohol dependence in subjects from the Iowa Adoption Studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 543-549.
77. Brown GW, Harris TO (2008) Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 111: 1-12.
78. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, et al. (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8: 828-834.
79. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5: 32-38.
80. Murphy DL, Lesch KP (2008) Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci* 9: 85-96.
81. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, et al. (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389.
82. Ottman R (1996) Gene-environment interaction: definitions and study designs. *Prev Med* 25: 764-770.
83. Brown GW (1998) Genetic and population perspectives on life events and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33: 363-372.

84. Pine DS, Cohen P, Johnson JG, Brook JS (2002) Adolescent life events as predictors of adult depression. *J Affect Disord* 68: 49-57.
85. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 156: 837-841.
86. Uher R, McGuffin P (2008) The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry* 13: 131-146.
87. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, et al. (2004) Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 9: 908-915.
88. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 529-535.
89. Jacobs N, Kenis G, Peeters F, Derom C, Vlietinck R, et al. (2006) Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 63: 989-996.
90. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, et al. (2007) Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 62: 423-428.

91. Brown GW, Craig TK, Harris TO (2008) Parental maltreatment and proximal risk factors using the Childhood Experience of Care & Abuse (CECA) instrument: a life-course study of adult chronic depression - 5. *J Affect Disord* 110: 222-233.
92. Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, et al. (2006) Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry* 163: 48-51.
93. Munafo MR, Durrant C, Lewis G, Flint J (2009) Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 65: 211-219.
94. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, et al. (2009) Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 301: 2462-2471.
95. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S (2011) The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 68: 444-454.
96. Henikoff S, Matzke MA (1997) Exploring and explaining epigenetic effects. *Trends Genet* 13: 293-295.
97. Jenuwein T, Allis CD (2001) Translating the histone code. *Science* 293: 1074-1080.
98. Mill J, Petronis A (2007) Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Mol Psychiatry* 12: 799-814.
99. Jaenisch R, Bird A (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 33 Suppl: 245-254.

100. Sutherland JE, Costa M (2003) Epigenetics and the environment. *Ann N Y Acad Sci* 983: 151-160.
101. Waterland RA, Jirtle RL (2004) Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 20: 63-68.
102. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7: 847-854.
103. Murgatroyd C, Wu Y, Bockmuhl Y, Spengler D (2010) Genes learn from stress: How infantile trauma programs us for depression. *Epigenetics* 5.
104. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, Micale V, Bockmuhl Y, et al. (2009) Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 12: 1559-1566.
105. Heim C, Binder EB (2012) Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 233: 102-111.
106. Polesskaya OO, Aston C, Sokolov BP (2006) Allele C-specific methylation of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *J Neurosci Res* 83: 362-373.
107. Dempster EL, Mill J, Craig IW, Collier DA (2006) The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression. *BMC Med Genet* 7: 10.
108. Klein A, Glaesmer H (2012) [Genetics, gene-environment-interactions and epigenetics in the development of depressive disorders]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 62: 95-101.

109. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.
110. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, et al. (2007) A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449: 851-861.
111. Ragoussis J (2009) Genotyping technologies for genetic research. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10: 117-133.
112. Pearson TA, Manolio TA (2008) How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 299: 1335-1344.
113. Cohen-Woods S, Craig IW, McGuffin P (2012) The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychol Med*: 1-15.
114. Shi J, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, et al. (2011) Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 16: 193-201.
115. Breen G, Webb BT, Butler AW, van den Oord EJ, Tozzi F, et al. (2011) A genome-wide significant linkage for severe depression on chromosome 3: the depression network study. *Am J Psychiatry* 168: 840-847.
116. Schol-Gelok S, Janssens AC, Tiemeier H, Liu F, Lopez-Leon S, et al. (2010) A genome-wide screen for depression in two independent Dutch populations. *Biol Psychiatry* 68: 187-196.
117. McMahon FJ, Akula N, Schulze TG, Muglia P, Tozzi F, et al. (2010) Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat Genet* 42: 128-131.



118. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, Cohen-Woods S, Uher R, et al. (2010) Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *Am J Psychiatry* 167: 949-957.
119. Kao CF, Jia P, Zhao Z, Kuo PH (2012) Enriched pathways for major depressive disorder identified from a genome-wide association study. *Int J Neuropsychopharmacol*: 1-11.
120. Mitjans M, Arias B (2012) The genetics of depression: what information can new methodologic approaches provide? *Actas Esp Psiquiatr* 40: 70-83.
121. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, et al. (2012) Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry* 17: 36-48.
122. (2012) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*.
123. Muglia P, Tozzi F, Galwey NW, Francks C, Upmanyu R, et al. (2010) Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Mol Psychiatry* 15: 589-601.
124. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K (2010) Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 17-22.
125. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG (2006) Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol* 572: 31-44.

126. Eleftheriades M, Creatsas G, Nicolaides K (2006) Fetal growth restriction and postnatal development. *Ann N Y Acad Sci* 1092: 319-330.
127. Weinstock M (2005) The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 19: 296-308.
128. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004) Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 952-959.
129. Rajkowska G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48: 766-777.
130. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M (2000) Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition* 16: 544-546.
131. Bjelland I, Ueland PM, Vollset SE (2003) Folate and depression. *Psychother Psychosom* 72: 59-60.
132. Bottiglieri T (1996) Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 54: 382-390.
133. McLaughlin B, McMahon A (1993) Folate and depression. *Br J Psychiatry* 162: 572.
134. Mischoulon D, Raab MF (2007) The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 10: 28-33.
135. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, et al. (2002) Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 159: 2099-2101.

136. Takeda A, Tamano H, Ogawa T, Takada S, Ando M, et al. (2012) Significance of serum glucocorticoid and chelatable zinc in depression and cognition in zinc deficiency. *Behav Brain Res* 226: 259-264.
137. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E (2004) Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom* 73: 340-343.
138. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al. (2011) Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 25: 1320-1328.
139. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, et al. (2007) The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 164: 861-867.
140. Hillemacher T, Frieling H, Muschler MA, Bleich S (2007) Homocysteine and epigenetic DNA methylation: a biological model for depression? *Am J Psychiatry* 164: 1610.
141. Black MM (2008) Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 29: S126-131.
142. Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, et al. (1997) Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol* 27: 155-158.
143. Galler JR, Ramsey F, Solimano G, Kucharski LT, Harrison R (1984) The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. IV. Soft neurologic signs. *Pediatr Res* 18: 826-832.

144. Galler JR, Ramsey F, Solimano G (1984) The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development III. Learning disabilities as a sequel to malnutrition. *Pediatr Res* 18: 309-313.
145. Galler JR, Ramsey F, Solimano G, Lowell WE, Mason E (1983) The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. I. Degree of impairment in intellectual performance. *J Am Acad Child Psychiatry* 22: 8-15.
146. Galler JR, Ramsey F, Solimano G, Lowell WE (1983) The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. II. Classroom behavior. *J Am Acad Child Psychiatry* 22: 16-22.
147. Chang SM, Walker SP, Grantham-McGregor S, Powell CA (2002) Early childhood stunting and later behaviour and school achievement. *J Child Psychol Psychiatry* 43: 775-783.
148. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Simonoff E, Grantham-McGregor SM (2007) Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *J Nutr* 137: 2464-2469.
149. Galler JR, Bryce CP, Waber DP, Medford G, Eaglesfield GD, et al. (2011) Early malnutrition predicts parent reports of externalizing behaviors at ages 9-17. *Nutr Neurosci* 14: 138-144.
150. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, et al. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163: 1905-1917.

151. Victora CG, Barros FC, Martines JC, Beria JU, Vaughan JP (1985) [Longitudinal study of children born in Pelotas, RS, Brazil in 1982. Methodology and preliminary results]. *Rev Saude Publica* 19: 58-68.
152. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP (1990) The Pelotas (Brazil) birth cohort study 1982-1987: strategies for following up 6,000 children in a developing country. *Paediatr Perinat Epidemiol* 4: 205-220.
153. Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gon alves H, et al. (2003) The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica* 19: 1241-1256.
154. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, et al. (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57.
155. Amorim P (2000) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22: 106-115.
156. de Azevedo Marques JM, Zuardi AW (2008) Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 303-310.
157. Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora LI, Lépine JP, et al. Mini International Neuropsychiatric Interview. Brazilian Version 5.0.0 DSM-IV; 2002. [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com).

158. Beck AT, Steer RA, Carbin MG (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8: 77-100.
159. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W (1996) Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67: 588-597.
160. Márcio Henrique Gomes de Oliveira, Clarice Gorenstein, Francisco Lotufo Neto, Laura Helena Andrade, Wang Y-P (2011) Validação da versão em Português do Beck Depression Inventory – II (Inventario de Depressão de Beck –II) numa amostra da População Geral Brasileira. VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar: Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar.
161. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, et al. (1982) Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59: 624-632.

## ANEXOS

### MINI

#### Depressão Maior

**AGORA VOU FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE COMO TU TE SENTES. RESPONDE DA MELHOR MANEIRA QUE PUDERES, MESMO QUE ALGUMAS PERGUNTAS NÃO TENHAM NADA A VER CONTIGO.**

**Nos últimos 15 dias, tu te sentiste triste, desanimado/a, deprimido/a ou irritado/a, mal-humorado/a?**

(0) Não → *VÁ PARA A PERGUNTA 589*

(1) Sim

*SE SIM: Te sentiste assim quase todo tempo ou de vez em quando?*

(0) De vez em quando

(1) Quase todo o tempo

**Nos últimos 15 dias, sentiste que não tinhas mais gosto por nada, perdido o interesse e prazer pelas coisas?**

(0) Não → *VÁ PARA QUADRO FILTRO (ENTRE PERGUNTA 589A E ENUNCIADO ANTES DA PERGUNTA 590)*

(1) Sim

*SE SIM: Te sentiste assim quase todo tempo ou de vez em quando?*

(0) De vez em quando

(1) Quase todo o tempo

*Alguma das Perguntas anteriores respondeu “SIM” e “QUASE TODO O TEMPO”*

*(0) NÃO → ENCERRA MÓDULO DEPRESSÃO*

*(1) SIM*

**PENSANDO NOS ÚLTIMOS 15 DIAS, EU QUERIA ENTENDER MELHOR COMO TU FICAVAS QUANDO TE SENTISTE TRISTE/IRRITADO/A SEM INTERESSE PELAS COISAS. EU ESTOU INTERESSADO/A EM COMPORTAMENTOS E SENTIMENTOS QUE ACONTECERAM QUASE TODOS OS DIAS NESTE PERÍODO, NÃO APENAS ALGUMAS VEZES.**

**Tua vontade de comer ou teu peso mudou muito, para mais ou menos?**

(0) Não

(1) Sim

**Tiveste problemas de sono como: pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo ou dormir demais?**

(0) Não

(1) Sim

**Falaste ou te movimentaste mais devagar do que de costume ou ficaste mais agitado/a?**

(0) Não

(1) Sim

**Te sentiste cansado/a, sem energia?**

(0) Não

(1) Sim

**Te sentiste sem valor ou culpado/a?**

(0) Não

(1) Sim

**Tiveste dificuldade para te concentrar ou para tomar decisões?**

(0) Não

(1) Sim

**AGORA VOU TE FAZER MAIS UMA PERGUNTA SOBRE COMO TE SENTES**

**Tiveste, por várias vezes, pensamentos ruins, como pensar que seria melhor morrer ou fazer mal a ti mesmo/a?**

(0) Não

(1) Sim

*HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS SIM?*

*(0) NÃO→ENCERRA O MODULO DE DEPRESSÃO*

*(1)SIM*



## BDI

Esta parte do questionário deve ser respondida por ti. Alguns assuntos abordados aqui são bastante pessoais. Garantimos que as tuas respostas serão mantidas em sigilo. É importante que tu respondas com sinceridade todas as perguntas, marcando apenas a coluna esquerda. Agradecemos a sua colaboração.

**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. Autoestima**

- (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.

## ALTERAÇÕES EM RELAÇÃO AO PROJETO ORIGINAL

---

No projeto original, pensou-se em avaliar apenas o desfecho depressão para o segundo artigo da Tese. Porém, durante o percurso da análise e escrita deste artigo, consideramos que incluir risco de suicídio seria de grande importância, já que poderia nos indicar um nível de gravidade de depressão muito maior, e incluir pessoas em risco alto de cometer suicídio o qual daria maior importância aos resultados achados e à pouca literatura existente sobre o ciclo vital e o risco suicida.

Além de depressão, no projeto original, pensou-se em fazer um GWAS como um terceiro artigo. O GWAS foi feito e consideramos que usar esses dados não seria de muito impacto na literatura por dois motivos fundamentalmente:

1. Nosso número de indivíduos com depressão maior é de menos de 300, o qual nos dá pouco poder estatístico para fazer inferências de um GWAS, já que o nível de significância requerido para considerar um SNP como associado é muito alto.
2. Não tínhamos uma outra amostra para poder replicar os nossos resultados. No início, pensamos que poderíamos usar outras populações do consórcio EPIGEN, mas, lamentavelmente, as outras coortes não tinham dados de depressão maior para poder replicar os nossos achados.

Porém queríamos usar dados relacionados a fatores genéticos e possivelmente que interatuassem com fatores ambientais. Por essa razão, decidimos usar os dados de ancestralidade e ver o efeito modificador do estrato socioeconômico e a mediação que tinha a discriminação e a violência.

Ancestralidade e depressão.

## Revisão da Literatura

Sugere-se que a etnia e/ou o cor da pele poderiam estar relacionados com o desenvolvimento de depressão na vida <sup>3-8</sup> e que fatores como a violência, a discriminação e o estrato socioeconômico seriam os mediadores mais importantes nesta relação. <sup>6, 9-17</sup>

Em alguns contextos, como nos Estados Unidos (EEUU), tem sido reportado uma maior prevalência de depressão em pessoas caucasianas/brancas comparado com indivíduos afro-americanos <sup>4-7</sup>, mas em contextos como o Brasil isso não é verdade <sup>3, 14</sup>. Esta menor prevalência em populações afro-americanas, nos EEUU, tem sido chamado de paradoxo. Seria de esperar uma maior prevalência de depressão em indivíduos afro- americanos, por eles terem uma maior exposição a estressores sociais. Ainda analisando grupos de indivíduos com o mesmo nível socioeconômico, educação, sexo e idade, as pessoas brancas nos EEUU apresentam maior prevalência de depressão. Por outro lado, em contextos como o brasileiro, alguns estudos têm achados totalmente contrários aos reportados nos EEUU, e pessoas que se autorreportam como negras apresentam maiores prevalências de depressão, mas outros estudos no Brasil não reportam uma associação. <sup>3, 14</sup>

Diferentes padrões na estrutura social, na percepção de raça/etnia discriminação, consequência de uma falta de sensação de pertinência ao grupo, poderiam ser parte dos caminhos causais que levassem à depressão, especialmente, em contextos onde existe pouco ou nenhum suporte étnico social. <sup>13-15, 19-21</sup>

A violência e a vitimização, ou violência do parceiro íntimo têm sido também relacionados com o desenvolvimento de depressão e de outros problemas de saúde mental. <sup>9-12, 22</sup> Este tipo de ambientes violentos são mais comuns em estratos socioeconômicos baixos, onde grupos com maior desvantagem étnica se encontram em maiores proporções, <sup>23</sup> incrementando suas chances

de desenvolver problemas mentais, como depressão maior. No Brasil, grupos étnicos com maiores desvantagens e menor nível socioeconômico, são principalmente de ascendência africana, e isto poderia ser explicado pelo fato que a escravidão foi abolida há pouco mais de 100 anos e a mobilidade social é baixa em contextos latino-americanos.<sup>24, 25</sup>

O uso da auto declaração de cor da pele ou cor da pele declarada pelo avaliador são medidas subjetivas, propensas a ter algum tipo de viés de má classificação. Usando medidas mais objetivas como ancestralidade genômica, especialmente em populações miscigenadas, com diferentes padrões socioeconômicos, como o Brasil, nos daria uma medida mais acurada e sem viés, da ancestralidade de um indivíduo, e portanto da sua linhagem étnico racial. Usando a ancestralidade genômica, podemos medir quantitativamente a ancestralidade africana, europeia e nativo americana de um indivíduo, tendo uma forma mais acurada de pesquisar como a ancestralidade poderia estar associada com depressão. Não existe na literatura estudos que avaliem esta relação.<sup>26</sup> Existe sim uma alta heterogeneidade entre os estudos, avaliando a associação entre raça/ etnia e depressão, e existe uma necessidade de pesquisar quais aspectos contextuais, onde uma pessoa mora, poderiam influenciar nesta associação.<sup>27</sup>

## Objetivo

Determinar a associação entre depressão maior na vida adulta e ancestralidade genômica, desnutrição nos primeiros anos de vida e restrição de crescimento intrauterino (usando o proxy peso ao nascer de acordo com a idade gestacional), em indivíduos da coorte de nascimentos de 1982, na cidade de Pelotas, RS, Brasil.



### Objetivo específico

Avaliar o possível efeito mediador do nível socioeconômico, da discriminação e da violência na relação entre ancestralidade genômica e depressão maior, em indivíduos da coorte de nascimentos de 1982, na cidade de Pelotas, RS, Brasil.

### Metodologia

Nos anos 2004/2005, quando os indivíduos da coorte de Pelotas, de 1982, tinham, aproximadamente, 23 anos, foram tomadas amostras de sangue. Destas amostras foi extraído DNA ( $n=3736$ ) e guardado a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, foram genotipados 2,5 milhões de polimorfismo de um só nucleotídeo (SNP) usando Illumina (CA, USA) HumanOmni2.5-8v1 array. A análise de ancestralidade foi baseada em 370 000 SNP que estavam disponíveis para a coorte de Pelotas e os painéis de referência do HapMap e o Human Genome Diversity (HGDP). Para a análise, foi usado o programa ADMIXTURE.<sup>31</sup> As amostras selecionadas foram 266 Africanas (Yoruba e Luyha), 262 Europeias (Americana e Italiana), 77 miscigenadas Americano Mexicano, 83 Afro Americanos (HapMap), 93 Nativo Americanos (HGDP), estimando a proporção de ancestralidade europeia, africana e nativo americana no nível individual.

Já que a ancestralidade nativo americana era baixa e a africana e a europeia estiveram altamente correlacionadas (coeficiente de correlação de Pearson = -0.97), decidimos usar só a ancestralidade africana para as nossas análises. A proporção de ancestralidade africana era uma variável contínua, mostrando a percentagem individual de cada indivíduo. Para nossas análises, primeiro dividimos em decis esta variável e logo juntamos os primeiros quatro, do quinto ao oitavo e os dois últimos, construindo uma variável de 3 categorias, a primeira categoria de 0-5% de ancestralidade africana, segunda de 5-30% e a última de 30-90%. Os decis foram juntados baseados nas semelhanças das médias em cada uma das categorias.

Aos 30 anos, as variáveis socioeconômicas utilizadas foram escolaridade, o grau escolar mais alto alcançado pelo indivíduo, índice ABEP, baseado nas pertencias e possessões de cada indivíduo e família e renda familiar, renda total da família no último mês, em reais.

A percepção de discriminação foi avaliada através da seguinte pergunta: durante o último ano, você se sentiu discriminado em qualquer lugar ou por qualquer pessoa devido à sua cor da pele, sua crença religiosa, e/ou por ser rico ou ser pobre?

A violência foi avaliada como: Violência Ativa, onde o sujeito foi o perpetrador de um ato violento ou delitivo e Violência Passiva, onde o sujeito foi vítima de um ato delitivo ou violento. E, finalmente, a sensação de segurança no bairro.

Para as análises estatísticas foram usados o teste de chi-2 para comparar proporções; Kruskal-wallis, para comparar medianas; Regressão de Poisson, com variância robusta, para estimar razões de prevalência. Os modelos multivariáveis foram ajustados para sexo e percepção de discriminação. Em outro modelo, as estimativas foram controladas para sexo e violência e, num terceiro modelo, para variáveis socioeconômicas, aos 30 anos.

Testamos a modificação de efeito do nível socioeconômico, violência e discriminação num modelo de regressão de Poisson ajustado para sexo. Consideramos como significativo um  $p < 0.1$  para o termo de interação.

Avaliamos o efeito mediador do nível socioeconômico, descriminação e violência, na associação entre ancestralidade africana e depressão maior. Usamos, para isto, o análise G-computation, estimando o efeito natural direto (NDE) e indireto (NIE), na associação já mencionada. O efeito natural direto refere-se ao efeito em que a exposição sobre o desfecho não é capturado pelo mediador analisado (nível socioeconômico, descriminação, violência), e o efeito indireto refere-

se ao efeito que passa pelo mediador analisado. A soma desses dois efeitos daria o efeito total da associação ( $NDE+NIE = \text{efeito total}$ ), e a divisão do efeito indireto sobre o total do efeito nos daria a porcentagem do efeito total que é capturado pelo mediador analisado ( $NIE/\text{efeito total} = \% \text{ mediação}$ ).

Já que no G-computation não pudemos analisar mais de um mediador por vez, decidiu-se criar a variável de nível socioeconômico, juntando os dados de escolaridade, renda e ABEP numa variável só, usando análises fatorial . De igual forma, fizemos para discriminação e para violência.

#### Referências

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-96.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-223.
3. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhaes L, et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. *Social science & medicine* 2004; 59: 1339-53.
4. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *American journal of public health* 2005; 95: 998-1000.
5. Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, Overpeck MD, Sun W, Giedd JN. Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2004; 158: 760-5.
6. Alegria M, Molina KM, Chen CN. Neighborhood characteristics and differential risk for depressive and anxiety disorders across racial/ethnic groups in the United States. *Depression and anxiety* 2014; 31: 27-37.
7. Barnes DM, Keyes KM, Bates LM. Racial differences in depression in the United States: how do subgroup analyses inform a paradox? *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2013; 48: 1941-9.

8. de Wit MS, Tuinebreijer W, Dekker J, et al. Depressive and anxiety disorders in different ethnic groups. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2008; 43: 905-12.
9. Caetano R, Cunradi C. Intimate partner violence and depression among Whites, Blacks, and Hispanics. *Annals of Epidemiology*; 13: 661-5.
10. Kilpatrick DG, Ruggiero KJ, Acierno R, Saunders BE, Resnick HS, Best CL. Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: results from the National Survey of Adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology* 2003; 71: 692-700.
11. Plichta SB, Falik M. Prevalence of violence and its implications for women's health. *Women's Health Issues* 2001; 11: 244-58.
12. Beydoun HA, Beydoun MA, Kaufman JS, Lo B, Zonderman AB. Intimate partner violence against adult women and its association with major depressive disorder, depressive symptoms and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Social science & medicine* 2012; 75: 959-75.
13. Noh S, Kaspar V. Perceived discrimination and depression: moderating effects of coping, acculturation, and ethnic support. *American journal of public health* 2003; 93: 232-8.
14. Santana V, Almeida-Filho N, Roberts R, Cooper SP. Skin Colour, Perception of Racism and Depression among Adolescents in Urban Brazil. *Child and Adolescent Mental Health* 2007; 12: 125-31.
15. Ayalon L, Gum AM. The relationships between major lifetime discrimination, everyday discrimination, and mental health in three racial and ethnic groups of older adults. *Aging & Mental Health* 2011; 15: 587-94.
16. Walsemann K, Bell B, Goosby B. Effect of School Racial Composition on Trajectories of Depressive Symptoms from Adolescence Through Early Adulthood. *Race Soc Probl* 2011; 3: 131-45.
17. Mangalore R, Knapp M. Income-related inequalities in common mental disorders among ethnic minorities in England. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2012; 47: 351-9.
18. Blair A, Ross N, Garipey G, Schmitz N. How do neighborhoods affect depression outcomes? A realist review and a call for the examination of causal pathways. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2014; 49: 873-87.
19. Bastos JL, Barros AJD, Celeste RK, Paradies Y, Faerstein E. Age, class and race discrimination: their interactions and associations with mental health among Brazilian university students. *Cadernos de saude publica* 2014; 30: 175-86.
20. Goto JB, Couto PF, Bastos JL. [Systematic review of epidemiological studies on interpersonal discrimination and mental health]. *Cadernos de saude publica* 2013; 29: 445-59.

21. Bastos JL, Faerstein E. Conceptual and methodological aspects of relations between discrimination and health in epidemiological studies. *Cadernos de saude publica* 2012; 28: 177-83.
22. Slopen N, Fitzmaurice G, Williams D, Gilman S. Common patterns of violence experiences and depression and anxiety among adolescents. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2012; 47: 1591-605.
23. Cunradi C, Caetano R, Schafer J. Socioeconomic Predictors of Intimate Partner Violence Among White, Black, and Hispanic Couples in the United States. *Journal of Family Violence* 2002; 17: 377-89.
24. AZEVEDO VMR, BOUILLON CP. INTERGENERATIONAL SOCIAL MOBILITY IN LATIN AMERICA: A REVIEW OF EXISTING EVIDENCE. *Revista de análisis económico* 2010; 25: 7-42.
25. Ferreira SG, Veloso FA. Intergenerational Mobility of Wages in Brazil. *Brazilian Review of Econometrics* 2006; 26: 181-211.
26. Murphy E, Hou L, Maher BS, et al. Race, genetic ancestry and response to antidepressant treatment for major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2598-606.
27. Mair C, Diez Roux AV, Osypuk TL, Rapp SR, Seeman T, Watson KE. Is neighborhood racial/ethnic composition associated with depressive symptoms? The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Social science & medicine* 2010; 71: 541-50.

### Low birth weight, preterm birth and small for gestational age effects on adult depression: A systematic review and meta-analysis

British Journal of Psychiatry

Artigo Publicado

Autores:

Christian Loret de Mola, MD, Msc

Giovanny Vinícius Araújo de França, PhD

Luciana de Avila Quevedo, PhD

Bernardo Lessa Horta, MD, PhD

# BJPpsych

The British Journal of Psychiatry

## Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis

Christian Loret de Mola, Giovanny Vinícius Araújo de França, Luciana de Avila Quevedo and Bernardo Lessa Horta

*BJP* 2014, 205:340-347.

Access the most recent version at DOI: 10.1192/bjp.bp.113.139014

---

### References

This article cites 69 articles, 22 of which you can access for free at:  
<http://bjp.rcpsych.org/content/205/5/340#BIBL>

### Reprints/ permissions

To obtain reprints or permission to reproduce material from this paper, please write to [permissions@rcpsych.ac.uk](mailto:permissions@rcpsych.ac.uk)

### You can respond to this article at

<http://bjp.rcpsych.org/letters/submit/bjprcpsych;205/5/340>

### Downloaded from

<http://bjp.rcpsych.org/> on November 3, 2014  
Published by The Royal College of Psychiatrists

---

---

To subscribe to *The British Journal of Psychiatry* go to:  
<http://bjp.rcpsych.org/site/subscriptions/>

---

## Review article

## Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis

Christian Loret de Mola, Giovanni Vinícius Araújo de França, Luciana de Avila Quevedo and Bernardo Lessa Horta

**Background**

There is no consensus on the effects that low birth weight, premature birth and intrauterine growth have on later depression.

**Aims**

To review systematically the evidence on the relationship of low birth weight, smallness for gestational age (SGA) and premature birth with adult depression.

**Method**

We searched the literature for original studies assessing the effect of low birth weight, premature birth and SGA on adult depression. Separate meta-analyses were carried out for each exposure using random and fixed effects models. We evaluated the contribution of methodological covariates to heterogeneity using meta-regression.

**Results**

We identified 14 studies evaluating low birth weight, 9 premature birth and 4 SGA. Low birth weight increased the odds of depression (OR = 1.39, 95% CI 1.21–1.60). Premature birth and SGA were not associated with depression, but publication bias might have underestimated the effect of the former and only four studies evaluated SGA.

**Conclusions**

Low birth weight was associated with depression. Future studies evaluating premature birth and SGA are needed.

**Declaration of interest**

None.

The lifetime prevalence of depression in low- and high-income countries is 11.1% and 14.6% respectively.<sup>1</sup> According to the World Health Organization (WHO), depression is the third leading cause of burden of disease, as measured by Disability Adjusted Life Years, and in 2030 could be the first.<sup>2</sup> Evidence suggests that exposures occurring during early years of life or even during pregnancy may have an important role in its development.<sup>3–7</sup> Based on the thrifty phenotype hypothesis,<sup>8</sup> this programming effect could be a consequence of poor nutrition during fetal life,<sup>5,7,9,10</sup> causing an overstimulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, which would increase fetal exposure to glucocorticoids and might produce lifelong effects on neurodevelopment, neurogenesis, hippocampal atrophy and lack of brain-derived neurotrophic factor.<sup>11,12</sup> Most of the studies evaluating the programming effect of intrauterine growth on depression have used low birth weight as a proxy of intrauterine growth restriction.<sup>4,13–19</sup> However, it is important to consider that birth weight is influenced by gestational age and intrauterine growth. According to the thrifty phenotype hypothesis, intrauterine growth retardation would programme the development of depression in adulthood, whereas gestational age would not be associated with depression through the mechanisms suggested by this hypothesis. It has also been suggested that the association between intrauterine growth retardation and depression in adulthood could be due to other mechanisms, such as maternal depression, intimate partner violence and socioeconomic position, which would be related to the occurrence of both low birth weight and depression in adulthood.<sup>20–30</sup> Therefore, these conditions should be considered as possible confounders and adjusted in the analysis.

With respect to the association between low birth weight and depression, the evidence is divided. Some studies have reported an association;<sup>4,15,17,31–34</sup> others have not.<sup>14,16,18,19,23,35,36</sup> Few have assessed the independent effect of gestational age<sup>13,15,17,23,31,36,37</sup> or

intrauterine growth.<sup>23,35,36</sup> A systematic review and meta-analysis by Wojcik *et al* reported a weak association (pooled odds ratio 1.15, 95% CI 1.00–1.32) between low birth weight and later depression.<sup>38</sup> This pooled effect may have been overestimated by publication bias. Furthermore, their review included ‘psychological distress’ as one of the outcomes, comprising a broad spectrum of events such as changes in emotional status, discomfort, demoralisation and pessimism about the future, anguish and stress, self-depreciation or a ‘maladaptive psychological functioning in the face of stressful life events’.<sup>39,40</sup> In spite of being a symptom of depression, psychological distress does not differentiate between depression and other non-affective disorders such as anxiety, and the inclusion of studies assessing psychological distress may have underestimated the association between birth weight and depression. Finally, as previously mentioned, low birth weight may be due to preterm birth, intrauterine growth retardation or a combination of both, and the review did not disentangle the effect of duration of gestation from that of intrauterine growth.

The aim of our systematic review and meta-analysis was to assess the relationship between low birth weight, SGA and premature birth, and depression in adulthood.

**Method**

We carried out a systematic search in PsycINFO (1967–2013), Medline (1950–2013), LILACS (1986–2013), the Cochrane Library and SciELO (1999–2013) databases (final search 10 September 2013); no limit was applied for language or year of publication. The following terms were used in the search: (Depressive OR Depression OR ‘Depressive disorder’ OR ‘Mental Disorders’ OR ‘Mood Disorders’) AND (‘Birth Weight’ OR ‘Low-birth-weight’ OR ‘Very Low-birth-weight’ OR ‘Extremely Low-birth-weight’



OR 'Fetal Weight' OR 'Fetal Growth Retardation' OR 'Premature Birth' OR 'Preterm Birth' OR 'Small for Gestational Age'). Included and excluded studies were collected following the guidance of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>41</sup> We included original studies that assessed the risk of depression according to birth weight, gestational age or intrauterine growth among individuals over 18 years old, and in which depression was measured using self-rating scales or diagnostic interview. Studies that defined the outcome as psychological distress, common mental disorders and mood disorders, 'depression and/or anxiety' or any diagnosis that did not specifically identify the participant as having depression were not included. We also perused the reference lists of studies that were identified in the literature search.

### Study selection and data collection

Eligibility assessment was performed independently by two reviewers (C.L. and G.V.E.). Initially, duplicate records were excluded, titles were screened and abstracts reviewed. Finally, full-text articles were examined (see Fig. 1). Two reviewers extracted the following data from the included articles: study design; methods used for measuring birth weight, premature birth, SGA and depression; age at assessment of depression; prevalence of the exposure and depression in the studied population; measure of association used; adjustment for confounders; if there was a clear description of exposure and outcome; sample size; categorisation of birth weight; studied population (hospital- or population-based); study direction (retrospective or prospective); and assessment of depression (interview or scale). Disagreements between reviewers were resolved by consensus or by a third expert (B.L.H.) when consensus was not achieved. We included only studies that reported the odds ratio (OR) for depression or that reported an estimate that could be transformed to OR, such as prevalence ratio or  $\beta$  from a logistic regression. If necessary we contacted the corresponding author for more information on the missing data that were needed for inclusion of the study. We contacted 13 authors for additional information; four responded, one of whom authored two studies, and provided additional estimates or handed us raw data to be analysed.<sup>14,15,36,42,43</sup>

### Statistical analysis

Separate meta-analyses were performed for each of the exposures of interest – low birth weight, premature birth and SGA – using random and fixed effects models to pool the estimates. Heterogeneity among studies was evaluated using the  $I^2$  statistic. As proposed by Higgins & Thompson, an  $I^2$  value below 31% was considered mild,<sup>44</sup> and a fixed effects model was used. Studies presenting results stratified by gender were included twice, as independent studies. In addition, Herva *et al* reported estimates for different low-birth-weight categories so they were included independently.<sup>16</sup> This did not alter the results, since each individual entered the analysis only once. Meta-regression was used to evaluate the contribution of several covariates to the heterogeneity among studies,<sup>45</sup> estimating the  $\tau^2$  and adjusted  $R^2$  in each model. Funnel plots and Egger's test were used to evaluate the presence of publication bias.<sup>46</sup> The analyses were performed using Stata version 11.2 for Windows.

## Results

Initially we identified 1951 studies. After removing 413 duplicates we screened 1538 titles and abstracts, following which 15 articles were included in the meta-analysis (Fig. 1). Of these, 14 evaluated

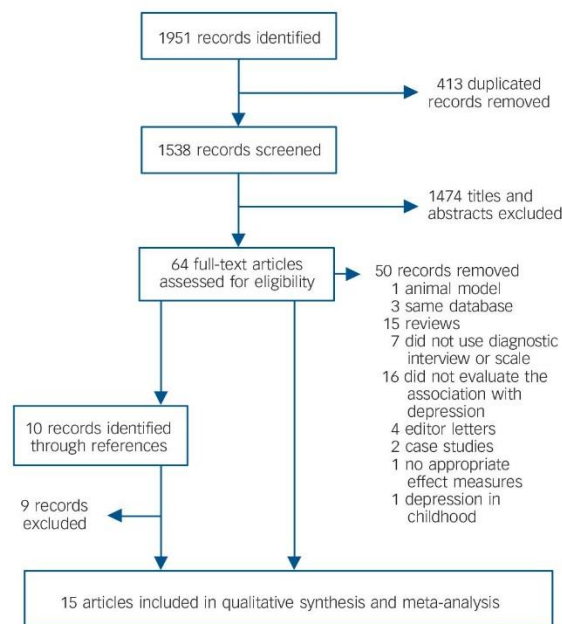


Fig. 1 Publication search.

the relationship between birth weight and depression in adulthood,<sup>4,13–17,19,23,33–36,42,43</sup> of which four provided estimates on the odds of depression among those with very low birth weight;<sup>16,34–36</sup> nine evaluated the relationship between preterm birth and depression;<sup>13–15,17,23,33,36,37,43</sup> and four evaluated SGA and later depression.<sup>23,35,36,43</sup> Table 1 summarises the studies included in our meta-analysis; specific details can be found in online Table DS1. Additional details of methodological quality and assessment are given in online Table DS2.

Ten studies were carried out in Europe,<sup>13–17,19,33,35,42,43</sup> two in the USA,<sup>23,36</sup> and three in Australia or New Zealand.<sup>4,34,37</sup> In total, nine studies were population-based<sup>14–17,19,23,33,36,42</sup> and six were hospital-based;<sup>4,13,34,35,37,43</sup> ten had a prospective design<sup>4,13,14,16,19,23,34–37</sup> and five studies were retrospective.<sup>15,17,33,42,43</sup> All retrospective and five prospective studies<sup>4,13,14,34,35</sup> used data from birth records; four measured birth weight,<sup>16,19,23,36</sup> and one used maternal recall.<sup>42</sup> With respect to the assessment of depression, four studies used a psychiatric interview,<sup>13,15,36,43</sup> three used the Beck Depression Inventory (BDI),<sup>33,35,37</sup> two used the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D),<sup>4,33</sup> and the remaining ten studies used other scales.<sup>47–55</sup> With respect to the age at assessment of depression, four studies evaluated depression among individuals older than 40 years.<sup>15,19,33,42</sup>

### Birth weight

We identified 14 studies providing 21 estimates of the relationship between birth weight and depression in adulthood.<sup>4,13–17,19,23,33–36,42,43</sup> Thirteen estimates suggested higher odds of depression among those with low birth weight, but for six of these the confidence interval did not include the reference,<sup>4,15,17,33,34,42</sup> whereas eight reported a negative association with a confidence interval

**Table 1** Summary of studies included in meta-analyses

First author (year)	Sample size	Exposure	Depression scale	Adjustment	Association
Alati (2007) <sup>4</sup>	3493	BW	CES-D	Sociodemographic GA	Yes
Batstra (2006) <sup>13</sup>	258	BW/GA	CIDI	Sociodemographic	No
Dalziel (2007) <sup>37</sup>	192	GA	BDI-II	Not adjusted	No
Fan (2001) <sup>23</sup>	1824	BW/GA/SGA	GHQ-28	Sociodemographic	Yes GA
Gale (2004) <sup>14</sup>	8292	BW/GA	Malaise Inventory	Sociodemographic GA/BW	No
Gale (2011) <sup>42</sup>	465/3211	BW	HADS	Sociodemographic	Yes
Gudmundsson (2011) <sup>15</sup>	715	BW/GA	Interview	Sociodemographic GA/BW	Yes
Herva (2008) <sup>16</sup>	8339	BW	HSCL-25	Sociodemographic GA	No
Mallen (2008) <sup>17</sup>	521	BW/GA	HADS	Sociodemographic	Yes BW
Preti (2000) <sup>43</sup>	60	BW/GA/SGA	Interview	Not adjusted	No
Raikkonen (2007) <sup>33</sup>	1371	BW/GA	BDI/CES-D	Sociodemographic GA	Yes
Raikkonen (2008) <sup>35</sup>	234	BW/SGA	BDI	Sociodemographic	No
Thompson (2001) <sup>19</sup>	810	BW	GDS/GMS	Sociodemographic	No
Vasiliadis (2008) <sup>36</sup>	1101	BW/GA/SGA	DIS	Sociodemographic	No
Westrupp (2011) <sup>34</sup>	149	BW	SCL-90-R	Not adjusted	Yes

BDI, Beck Depression Inventory; BW, birth weight; CES-D, Center for Epidemiological Studies – Depression; CIDI, Composite International Diagnostic Interview; DIS, Diagnostic Interview Schedule; GA, gestational age; GDS, Geriatric Depression Scale; GHQ, General Health Questionnaire; GMS, Geriatric Mental State B version; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HSCL-25, Hopkins Symptom Checklist-25; SCL-90, Symptoms Checklist; SGA, small for gestational age.

including the reference. The fixed-effect pooled OR was 1.39 (95% CI 1.21–1.60),  $I^2 = 24.5\%$  (Fig. 2(a)).

Table 2 shows that the pooled effect was lower among studies that provided separate estimates for men (OR=1.12, 95% CI 0.82–1.54), whereas those providing estimates for women only had a pooled effect of 1.30 (95% CI 1.06–1.59) and those that included both genders reported the highest pooled effect (OR=1.75, 95% CI 1.38–2.23), but these differences were not statistically significant. Pooled effects were heterogeneous, depending on the birth-weight categories being compared. Studies that compared the odds of depression in groups with low birth weight ( $\leq 2.5$  kg) v. normal birth weight ( $> 2.5$  kg) provided the highest pooled effect, and the lowest was observed among studies comparing birth weights of  $\leq 2.5$  kg v.  $> 3.5$  kg and those evaluating very low birth weights ( $\leq 2.0$  kg). Studies that evaluated individuals younger than 40 years reported a smaller effect of low birth weight (OR=1.24, 95% CI 1.05–1.47) than those evaluating individuals older than 40 years (OR=1.75, 95% CI 1.37–2.22). Studies that did not control for possible confounders reported higher odds of depression among low-birth-weight individuals than those reporting adjusted estimates, but the effect of low birth weight was statistically significant even among studies that controlled for sociodemographic variables and gestational age (pooled OR=1.35, 95% CI 1.15–1.60). Retrospective studies reported a higher odds ratio than those that used a prospective design. Sample size did not modify the estimated effect of birth weight on depression (Table 2). In univariate meta-regression models, birth-weight categorisation, study design, age at assessment of depression and exposure measure showed a  $\tau^2$  of zero, i.e. each of these variables explained the total heterogeneity among studies (Table 2).

Table 3 shows that in the multivariate meta-regression, even after adjusting for exposure measure, age at assessment of depression, sample size and adjustment for confounders, the variables birth-weight category and study design maintained their association with heterogeneity among studies. Study design and birth-weight categorisation clearly lost their effects only when adjusted for each other, probably because five of the six studies with a retrospective design also compared low birth weight ( $\leq 2.5$  kg) with birth weights over 2.5 kg, so no further differentiation was possible between these two covariates. Funnel-plot and Egger's tests ( $P=0.683$ ) showed no evidence of

publication bias (Fig. 3). In addition, five studies included in the meta-analysis looked into the linear effect of birth weight, reporting estimates for continuous measures of birth weight, but none found a relation with adult depression (data not shown).<sup>4,13,15,33,42</sup>

### Premature birth

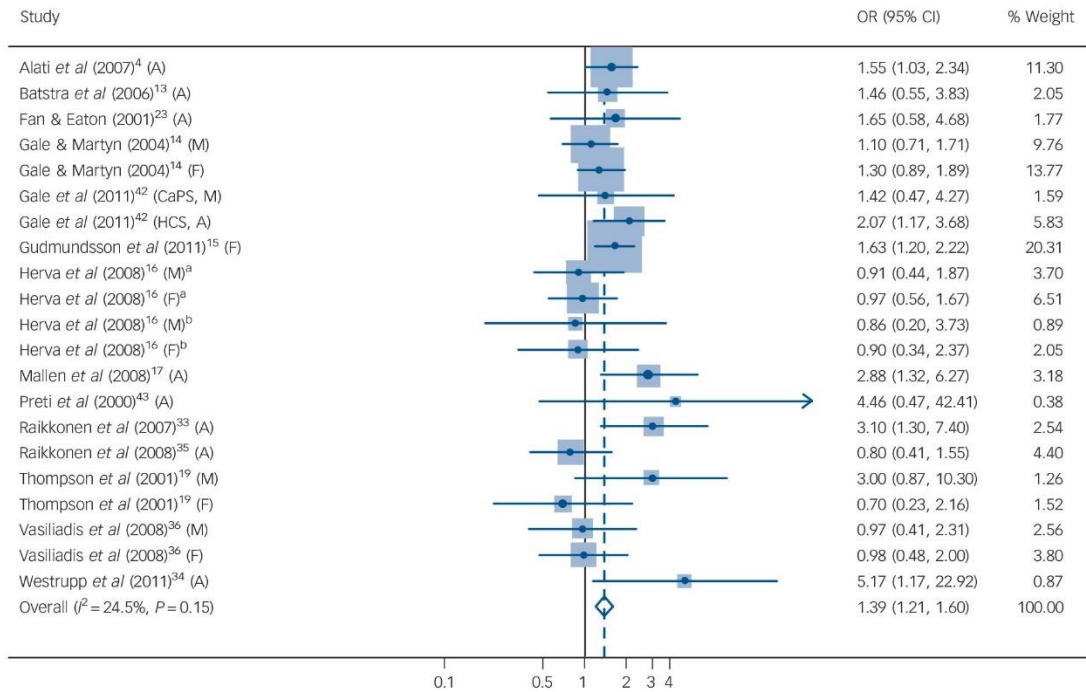
We obtained eight estimates, from seven articles, on the relationship between premature birth and depression in adulthood. Only two estimates showed a positive association between premature birth and depression; the other six had confidence intervals including the reference. The random effects pooled estimate obtained was 1.08 (95% CI 0.77–1.52),  $I^2 = 47.8\%$  (see Fig. 2(b)). The funnel plot was asymmetric, suggesting that small studies reporting higher odds of depression among those with preterm birth were missing (see Fig. 3). In the meta-regression we observed that sample size and sample population explained 66% and 100% of the heterogeneity among studies, respectively. Table 2 shows that small studies ( $n < 500$ ) and hospital-based studies, which were the same, reported a protective effect of preterm birth (OR=0.58, 95% CI 0.32–1.06), whereas among studies with a sample size of 1000 individuals or more the pooled effect was 1.70 (95% CI 0.83–3.48). By pooling the studies with more than 500 individuals, we observed a pooled OR of 1.31 (95% CI 0.96–1.79). Furthermore, two studies reported continuous estimations of gestational age and depression during adulthood. Raikkonen *et al* found that for each increase of 1 day in gestational age there was a decrease in the odds of depression (OR=0.97, 95% CI 0.95–0.99),<sup>33</sup> whereas Gudmundsson *et al* found that shorter gestational time (weeks) increased the odds (OR=1.11, 95% CI 1.01–1.22).<sup>15</sup>

### Small for gestational age

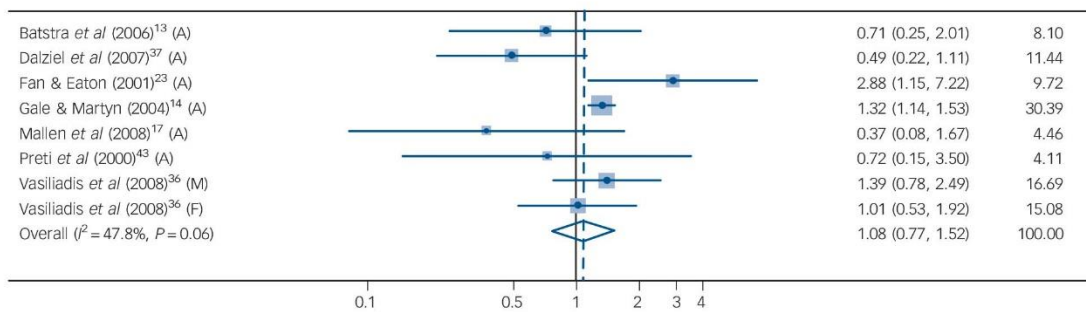
Four studies, providing five estimates, evaluated the association between SGA and depression in adulthood. The pooled random effect OR was 1.14 (95% CI 0.64–2.03),  $I^2 = 49.7\%$  (Fig. 2(c)). Because of the small number of studies included in this meta-analysis we did not perform a meta-regression or generate a funnel plot.



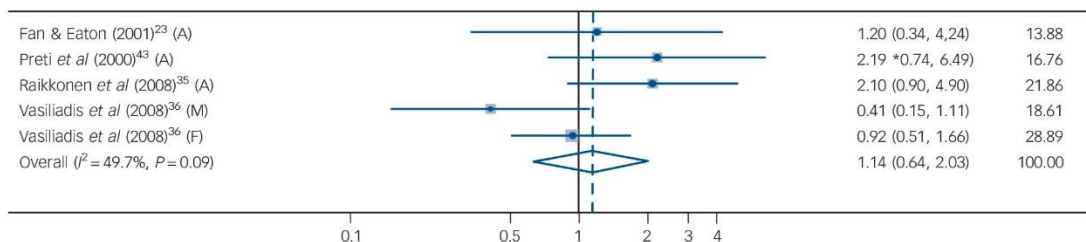
(a)



(b)



(c)



**Fig. 2** (a) Fixed effects meta-analysis of studies evaluating low birth weight and depression during adulthood (CaPS, Caerphilly Prospective Study; HCS, Hertfordshire Cohort Study). (b) Random effects meta-analysis of studies evaluating premature birth and depression during adulthood. Weights are from random effects analysis. (c) Random effects meta-analysis of studies evaluating smallness for gestational age and depression during adulthood. Weights are from random effects analysis. A, estimate in men and women; M, estimate for men; F, estimate for women.

a. Birth weight 2000–2499 g.  
b. Birth weight <1999 g.

	Birth weight				Premature birth			
	N <sup>a</sup>	OR (95% CI)	P <sup>b</sup>	Adj. R <sup>2</sup> , % <sup>c</sup>	N <sup>a</sup>	OR (95% CI)	P <sup>b</sup>	Adj. R <sup>2</sup> , % <sup>c</sup>
Gender								
Both	9	1.75 (1.38–2.23)	Index	–30.7	6	0.96 (0.56–1.66)	Index	–165.2
Male	6	1.12 (0.82–1.54)	0.063		1	1.39 (0.78–2.49)	0.604	
Female	6	1.30 (1.06–1.59)	0.068		1	1.01 (0.53–1.92)	0.929	
Birth-weight category, kg								
≤2.5 v. >2.5	7	2.15 (1.54–3.00)	Index	100				
≤2.5 v. >3.5	7	1.19 (0.98–1.44)	0.008					
≤3 or ≤3.5 v. >3.5	2	1.59 (1.20–2.13)	0.202					
VLBW (≤2) <sup>d</sup>	3	1.01 (0.62–1.64)	0.022					
Adjustment								
Sociodemographic GA/BW	9	1.35 (1.15–1.60)	Index	–37.3	1	1.32 (1.14–1.53)	Index	46.0
Sociodemographic	10	1.41 (1.08–1.83)	0.753		5	1.16 (0.69–1.94)	0.787	
No adjustment	2	4.94 (1.43–17.12)	0.061		2	0.53 (0.26–1.09)	0.162	
Age at assessment of depression								
<40 years	15	1.24 (1.05–1.47)	Index	100	8	1.08 (0.77–1.52)		
≥40 years	6	1.75 (1.37–2.22)	0.045		0			
Sample size, n								
<500	7	1.30 (0.87–1.94)	Index	–50.3	3	0.58 (0.32–1.06)	Index	66.2
500–1000	4	1.55 (1.21–2.00)	0.687		3	1.06 (0.63–1.76)	0.207	
>1000	10	1.33 (1.11–1.60)	0.978		2	1.70 (0.83–3.48)	0.061	
Sample population								
Hospital-based	5	1.43 (1.04–1.96)	Index	–70.9	3	0.58 (0.32–1.06)	Index	100
Population-based	16	1.38 (1.18–1.61)	0.84		5	1.31 (0.96–1.79)	0.047	
Study design								
Prospective	15	1.19 (1.00–1.41)	Index	100	2	0.51 (0.17–1.51)	Index	34.3
Retrospective	6	1.89 (1.49–2.40)	0.006		6	1.16 (0.82–1.65)	0.267	
Exposure measure								
Research team	9	1.03 (0.76–1.37)	Index	100		1.46 (0.87–2.46)	Index	–45.9
Birth record or recall	12	1.53 (1.30–1.79)	0.034			0.77 (0.42–1.40)	0.186	
Depression measure								
Interview	5	1.47 (1.13–1.89)	Index	–168.1	4	1.09 (0.74–1.60)	Index	66.2
Scale depression	13	1.41 (1.12–1.77)	0.877		3	0.85 (0.23–3.17)	0.207	
Scale depression/anxiety	3	1.31 (1.04–1.66)	0.856		1	1.32 (1.14–1.53)	0.061	
Total	21	1.39 (1.21–1.60)			8	1.08 (0.77–1.52)		

BW, birth weight; GA, gestational age; VLBW, very low birth weight.  
a. Number of studies.  
b. Value of P for meta-regression.  
c. Adjusted R<sup>2</sup> represents proportion of between-study variance (heterogeneity) explained.  
d. Very low birth weight compared with any other superior category.

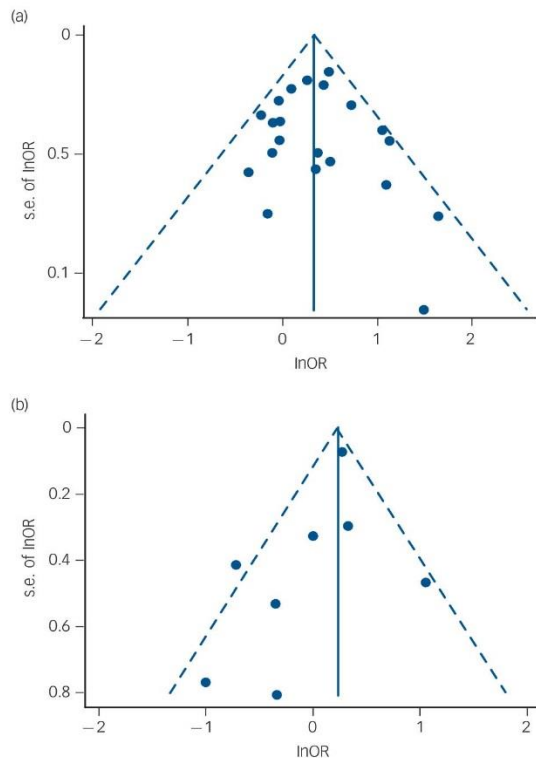
	Adjustment <sup>a</sup>			
	Exposure measure	Age at assessment of depression	Sample size and adjustment for confounders	Mutually adjusted
Birth-weight category, kg				
≤2.5 v. >2.5	Index	Index	Index	Index
≤2.5 v. >3.5	0.017	0.052	0.032	0.276
≤3 or ≤3.5 v. >3.5	0.211	0.273	0.697	0.165
VLBW (≤2) <sup>b</sup>	0.039	0.054	0.075	0.203
Study design				
Prospective	Index	Index	Index	Index
Retrospective	0.031	0.038	0.004	0.313

VLBW, very low birth weight.  
a. Adjustment of birth weight category or study design by other methodological covariate(s) in multivariate meta-regression. Each model is independent from the other, and birth-weight category and study design were adjusted for each other only in the mutually adjusted model.  
b. Very low birth weight v. any other higher category.

## Discussion

We observed a positive association between low birth weight and depression in adulthood, whereas for preterm birth no association was observed. The small number of studies assessing the effect of SGA precluded any conclusion being drawn. For low birth weight,

the funnel plot was symmetrical and the association was not modified by sample size, suggesting that the observed association was not due to publication bias. The stratified analysis showed that retrospective studies and those comparing individuals whose birth weights were ≤2.5 kg v. >2.5 kg presented higher pooled effects, and these two covariates explained all the heterogeneity among studies.



**Fig. 3** Funnel plots: (a) estimates from studies evaluating low birth weight; (b) estimates from studies evaluating premature birth. lnOR, natural logarithm of the odds ratio; s.e., standard error.

Converse to the notion that the comparison among the most extreme categories would increase the magnitude of the association, in our meta-analysis the highest pooled effect was observed for studies comparing low birth weight ( $\leq 2.5$  kg) with normal birth weight ( $> 2.5$  kg). Adjustment for age at assessment of depression did not change the differences in pooled effects of birth categorisation. However, the association was lost after adjusting for study design; the pooled odds ratios among studies that compared birth weights of  $\leq 2.5$  kg v.  $> 3.5$  kg changed from 0.55 (95% CI 0.36–0.84) to 0.71 (95% CI 0.38–1.39). This suggests that retrospective design could be responsible for the differences in the pooled estimates of birth categorisation. Another explanation could be the fact that higher birth weight might also increase the chances of later mental disease,<sup>16,56–58</sup> which would explain why continuous birth weight does not show a linear association with adult depression, but studies showing this ‘U’ or ‘J’ association specifically for depression are scarce. Furthermore, in spite of not explaining the heterogeneity among studies, the stratified analysis showed that studies that controlled for confounding by socioeconomic and demographic variables reported a smaller odds ratio than studies that reported crude estimates. Because low birth weight and depression are related to socioeconomic position and this relationship depends on the tool used to assess it, confounding by socioeconomic position should overestimate the measure of association, as we observed. Therefore future studies should appropriately address this issue on confounding.

Contrary to the findings of Wojcik *et al* in a previous meta-analysis,<sup>38</sup> we observed that low birth weight increased the odds

of depression in adulthood. Our controversial findings could be because we did not include studies that evaluated psychological distress<sup>56,61–67</sup> and included only studies among adults. On the other hand, a meta-analysis by Burnett *et al* found that children born preterm and with low birth weight had increased odds of later anxiety/depression,<sup>68</sup> but once again in this review depression was not individually assessed, and also Burnett *et al* evaluated individuals in the age range 10–25 years.

### Strengths and limitations

We did not search for studies in other databases such as EMBASE, but we do not believe this would have altered our results. Wojcik *et al* searched EMBASE and identified the same studies (up to 2011) that were identified in our search.<sup>38</sup> Furthermore, it is unlikely that the exclusion of three studies that did not provide information on the measure of association to be included in the meta-analysis biased the pooled estimate away from the null.<sup>69–71</sup> Sample sizes in these studies were small ( $n < 500$ ) and they reported an association between birth weight and depression in the same direction we have reported. Intimate partner violence, maternal depression during pregnancy and mother’s education and wealth could also be associated with poor perinatal outcomes and depression in adulthood, involving different pathways to the one proposed.<sup>21–30</sup> In our meta-analysis, most of the studies reported estimates that were adjusted for some of these possible confounders, such as sociodemographic variables and maternal depression. On the other hand, none of the included studies controlled for intimate partner violence. Therefore, we cannot rule out that the observed association was due to residual confounding by intimate partner violence.

With respect to the assessment of the outcome, only four of the 15 included studies used diagnostic interviews for the assessment of depression,<sup>13,15,36,43</sup> which is considered the gold standard for depression diagnosis. Nine used screening scales, the BDI and the Hospital Anxiety and Depression Scale subscale for depression,<sup>48,55</sup> that are able to differentiate between depression and anxiety,<sup>13,16,19,23,33–35,37,42</sup> or used a subscale for depression or a semistructured interview to confirm depression.<sup>16,19,23,34</sup> The remaining two studies used screening scales (the CES-D and Malaise Inventory) that are unable to distinguish between depression and anxiety.<sup>4,14</sup> The use of screening scales to assess the occurrence of depression may have introduced a classification error. Nevertheless, it is important to stress that such bias is non-differential, so would tend to underestimate any association. On the other hand the assessment of the outcome was not a source of heterogeneity, as shown in Table 2. Therefore, we believe that the pooled estimates were not biased by the use of screening scales to assess depression.

Our meta-analysis had the strength of including studies of not only low birth weight but also premature birth and SGA, trying to disentangle the complex association between birth conditions and later disease. Furthermore, using meta-regression, we identified possible sources of heterogeneity; study design and birth-weight categorisation explained the heterogeneity among studies that evaluated the relationship between birth weight and depression.

### Associations with depression

Birth weight is mainly determined by the infant’s gestational age and intrauterine growth, therefore the biological association between low birth weight and later depression observed in this meta-analysis should be explained by one of these two factors. Premature birth showed an estimate close to the reference. Nevertheless, publication bias may have underestimated this association,



as the pooled estimate among small studies was in the opposite direction to that observed among studies with a sample size greater than 1000, and when we estimated the pooled estimate among studies that evaluated more than 500 individuals we observed a pooled OR of 1.31 (95% CI 0.96–1.79), which just includes the reference. In addition, two studies found an inverse relationship between continuous gestational age and the odds of later depression.<sup>15,33</sup> Consequently, we cannot rule out that premature birth might be associated with adult depression, and more studies evaluating this relationship are necessary. Nonetheless, we should point out that the isolated effect of gestational age is not related to the thrifty phenotype hypothesis and could be part of other mechanisms, such as the ones proposed earlier. Few studies evaluated SGA and their results were clearly heterogeneous, with some studies reporting ORs higher than 2.0,<sup>35,43</sup> whereas Vasiladias *et al* observed a protective association with SGA;<sup>36</sup> however, for all included studies the confidence interval included the unity. Therefore, we were unable to draw a conclusion on the association between depression and SGA.

### Future research

On the basis of these findings, we believe that special attention should be focused on children of low birth weight, as they may be a high-risk group for future development of depression. In addition, more research is needed on the effect of premature birth and intrauterine growth on depression in adulthood. New studies should use a prospective design, and diagnosis of depression should be based on diagnostic interview or screening scales that are clearly able to differentiate depression from anxiety. Furthermore, these studies should also control the estimates for sociodemographic, biological and other variables such as intimate partner violence and maternal depression.

**Christian Loret de Mola, MD, MSc, Giovanni Vinícius Araújo de França, MSc,** Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas; **Luciana de Avila Quevedo, PhD,** Postgraduate Programme in Health and Behaviour, Catholic University of Pelotas; **Bernardo Lessa Horta, MD, PhD,** Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Brazil

**Correspondence:** Dr Christian Loret de Mola, Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rua Marechal Deodoro, 1160 3 Piso, Pelotas 96020-220, Brazil. Email: chlmoz@yahoo.com

First received 19 Sep 2013, final revision 10 Apr 2014, accepted 19 May 2014

### Funding

The research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, Programa Pesquisador Gaúcho, Processo 11/1815-8.

### Acknowledgements

We thank all the authors of the included papers who kindly gave us access to their databases or provided new estimates or additional information concerning their research.

### References

- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 2011; **9**: 90.
- World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. WHO, 2008.
- Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 2008; **111**: 1–12.
- Alati R, Lawlor DA, Mamun AA, Williams GM, Najman JM, O'Callaghan M, et al. Is there a fetal origin of depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 575–82.
- Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944–45. *Br J Psychiatry* 1995; **166**: 601–6.
- Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 190–5.
- Schlott W, Phillips DL. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; **23**: 905–16.
- Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; **60**: 5–20.
- Stein AD, Plierk FH, Verrips GH, Susser ES, Lumey LH. Maternal exposure to the Dutch famine before conception and during pregnancy: quality of life and depressive symptoms in adult offspring. *Epidemiology* 2009; **20**: 909–15.
- Casper RC. Nutrients, neurodevelopment, and mood. *Curr Psychiatry Rep* 2004; **6**: 425–9.
- Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol* 2006; **572**: 31–44.
- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; **358**: 55–68.
- Batstra L, Neeleman J, Elsinga C, Hadders-Algra M. Psychiatric morbidity is related to a chain of prenatal and perinatal adversities. *Early Hum Dev* 2006; **82**: 721–9.
- Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 2004; **184**: 28–33.
- Gudmundsson P, Andersson S, Gustafson D, Waern M, Ostling S, Hallstrom T, et al. Depression in Swedish women: relationship to factors at birth. *Eur J Epidemiol* 2011; **26**: 55–60.
- Herva A, Pouta A, Hakko H, Läksy K, Joukamaa M, Veijola J. Birth measures and depression at age 31 years: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychiatry Res* 2008; **160**: 263–70.
- Mallen C, Mottram S, Thomas E. Birth factors and common mental health problems in young adults: a population-based study in North Staffordshire. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; **43**: 325–30.
- Nomura Y, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, Newcorn JH, Bruder-Costello B, Davey C, et al. Low birth weight and risk of affective disorders and selected medical illness in offspring at high and low risk for depression. *Compr Psychiatry* 2007; **48**: 470–8.
- Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJP. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 2001; **179**: 450–5.
- Kinsella MT, Monk C. Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development. *Clin Obstet Gynecol* 2009; **52**: 425–40.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013; **74**: e321–41.
- Eaton WW, Muntaner C, Bovasso G, Smith C. Socioeconomic status and depressive syndrome: the role of inter- and intra-generational mobility, government assistance, and work environment. *J Health Soc Behav* 2001; **42**: 277–94.
- Fan AP, Eaton WW. Longitudinal study assessing the joint effects of socioeconomic status and birth risks on adult emotional and nervous conditions. *Br J Psychiatry* 2001; **178** (suppl 40): s78–s83.
- Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL. Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *Int J Epidemiol* 2002; **31**: 359–67.
- Matijasevich A, Santos IS, Menezes AM, Barros AJ, Gigante DP, Horta BL, et al. Trends in socioeconomic inequalities in anthropometric status in a population undergoing the nutritional transition: data from 1982, 1993 and 2004 Pelotas Birth Cohort studies. *BMC Publ Health* 2012; **12**: 511.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; **301**: 386–9.
- Pearson RM, Evans J, Kounali D, Lewis G, Heron J, Ramchandani PG, et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA* 2013; **70**: 1312–9.
- Lovejoy MC, Graczyk PA, O'Hare E, Neuman G. Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2000; **20**: 561–92.
- Boy A, Salihi HM. Intimate partner violence and birth outcomes: a systematic review. *Int J Fertil Women's Med* 2004; **49**: 159–64.

- 30 Campbell JC. Health consequences of intimate partner violence. *Lancet* 2002; **359**: 1331–6.
- 31 Nomura Y, Brooks-Gunn J, Davey C, Ham J, Fifer WP. The role of perinatal problems in risk of co-morbid psychiatric and medical disorders in adulthood. *Psychol Med* 2007; **37**: 1323–34.
- 32 Paile-Hyvarinen M, Raikkonen K, Forsen T, Kajantie E, Yliharsila H, Salonen MK, et al. Depression and its association with diabetes, cardiovascular disease, and birth weight. *Ann Med* 2007; **39**: 634–40.
- 33 Raikkonen K, Pesonen AK, Kajantie E, Heinonen K, Forsen T, Phillips DW, et al. Length of gestation and depressive symptoms at age 60 years. *Br J Psychiatry* 2007; **190**: 469–74.
- 34 Westrupp EM, Northam E, Doyle LW, Callanan C, Anderson PJ. Adult psychiatric outcomes of very low birth weight survivors. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**: 1069–77.
- 35 Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, Kajantie E, Hovi P, Jarvenpaa AL, et al. Depression in young adults with very low birth weight: the Helsinki study of very low-birth-weight adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**: 290–6.
- 36 Vasiliadis HM, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **117**: 306–12.
- 37 Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, et al. Psychological functioning and health-related quality of life in adulthood after preterm birth. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 597–602.
- 38 Wojcik W, Lee W, Colman I, Hardy R, Hotopf M. Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychol Med* 2013; **43**: 1–12.
- 39 Ridner SH. Psychological distress: concept analysis. *J Adv Nurs* 2004; **45**: 536–45.
- 40 Masse R. Qualitative and quantitative analyses of psychological distress: methodological complementarity and ontological incommensurability. *Qual Health Res* 2000; **10**: 411–23.
- 41 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
- 42 Gale CR, Sayer AA, Cooper C, Dennison EM, Starr JM, Whalley LJ, et al. Factors associated with symptoms of anxiety and depression in five cohorts of community-based older people: the HALCYON (Healthy Ageing across the Life Course) programme. *Psychol Med* 2011; **41**: 2057–73.
- 43 Preti A, Cardascia L, Zen T, Pellizzari P, Marchetti M, Favaretto G, et al. Obstetric complications in patients with depression – a population-based case-control study. *J Affect Disord* 2000; **61**: 101–6.
- 44 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539–58.
- 45 Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995; **14**: 395–411.
- 46 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**: 629–34.
- 47 Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; **14**: 858–65.
- 48 Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; **8**: 77–100.
- 49 Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; **9**: 13–28.
- 50 Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med* 1979; **9**: 139–45.
- 51 McWilliam C, Copeland JR, Dewey ME, Wood N. The Geriatric Mental State Examination as a case-finding instrument in the community. *Br J Psychiatry* 1988; **152**: 205–8.
- 52 Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; **1**: 385–401.
- 53 Rutter M, Tizard J, Whitmore K. *Education, Health and Behaviour*. Longman, 1970.
- 54 Winokur A, Winokur DF, Rickels K, Cox DS. Symptoms of emotional distress in a family planning service: stability over a four-week period. *Br J Psychiatry* 1984; **144**: 395–9.
- 55 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67**: 361–70.
- 56 Colman I, Ploubidis GB, Wadsworth ME, Jones PB, Croudace TJ. A longitudinal typology of symptoms of depression and anxiety over the life course. *Biol Psychiatry* 2007; **62**: 1265–71.
- 57 Cheung YB, Khoo KS, Karlberg J, Machin D. Association between psychological symptoms in adults and growth in early life: longitudinal follow up study. *BMJ* 2002; **325**: 749.
- 58 Van Lieshout RJ, Boyle MH. Is bigger better? Macrosomia and psychopathology later in life. *Obes Rev* 2011; **12**: e405–11.
- 59 Melchior M, Chastang JF, Head J, Goldberg M, Zins M, Nabi H, et al. Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol Psychiatry* 2013; **18**: 112–21.
- 60 Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol* 1994; **4**: 271–8.
- 61 Berle JO, Mykletun A, Daltveit AK, Rasmussen S, Dahl AA. Outcomes in adulthood for children with foetal growth retardation. A linkage study from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2006; **113**: 501–9.
- 62 Eigen I, Sommerfelt K, Markestad T. Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; **87**: F128–32.
- 63 Haavind S, Bergin I, Brubakk AM. [Mental health, school and leisure time of adolescents born 'small for gestational age']. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; **127**: 1933–7.
- 64 Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004; **114**: 932–40.
- 65 Inskip HM, Dunn N, Godfrey KM, Cooper C, Kendrick T. Is birth weight associated with risk of depressive symptoms in young women? Evidence from the Southampton Women's Survey. *Am J Epidemiol* 2008; **167**: 164–8.
- 66 Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Olsson CA, Morley R. Prematurity at birth and adolescent depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2004; **184**: 446–7.
- 67 Wiles NJ, Peters TJ, Leon DA, Lewis G. Birth weight and psychological distress at age 45–51 years: results from the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. *Br J Psychiatry* 2005; **187**: 21–8.
- 68 Burnett AC, Anderson PJ, Cheong J, Doyle LW, Davey CG, Wood SJ. Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis. *Psychol Med* 2011; **41**: 2463–74.
- 69 Bellingham-Young DA, Adamson-Macedo EN. Foetal origins theory: links with adult depression and general self-efficacy. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; **24**: 412–6.
- 70 Frost AK, Reinherz HZ, Pakiz-Camras B, Giaconia RM, Lefkowitz ES. Risk factors for depressive symptoms in late adolescence: a longitudinal community study. *Am J Orthopsychiatry* 1999; **69**: 370–81.
- 71 Boyle MH, Miskovic V, Van Lieshout R, Duncan L, Schmidt LA, Hoult L, et al. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychol Med* 2011; **41**: 1763–74.



### Depression, suicidal risk and their association with intrauterine growth, gestational age, and childhood nutrition and growth: A prospective birth cohort study in Brazil

International Journal of Epidemiology

Artigo submetido

Autores:

Christian Loret de Mola, MD, Msc

Luciana de Avila Quevedo, PhD

Ricardo Tavares Pinheiro, MD, PhD

Denise Petrucci Gigante, PhD

Helen Gonçalves, PhD

Janaína Vieira dos Santos Motta, PhD

Fernando C. Barros, MD, PhD

Bernardo Lessa Horta, MD, PhD



## **Abstract**

**Background:** Poor nutrition and growth during foetal life and childhood might be associated with depression and suicidal risk in adulthood. Studies evaluating these associations present controversial results, however none have evaluated the causal pathways leading to suicidal risk. We aimed to evaluate the association of poor growth during foetal and first four years of life with depression and suicidal risk at 30 years, and the mediating effect of mood disorders in the association between foetal growth and suicidal risk.

**Methods:** The 1982 Pelotas birth cohort has prospectively collected anthropometric and sociodemographic data of individuals born in a Southern Brazilian city, during different moments of their life. At 30 years, we evaluated mental health outcomes using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and the Beck depression inventory (BDI-II). Using univariate and multivariable analyses, we assessed the association of birth weight, premature birth, small for gestational age (SGA), stunting and conditional growth during childhood with depression and suicidal risk in adulthood. In addition, we evaluated the direct and indirect effects of perinatal variables on suicidal risk using G-computation.

**Results:** We evaluated 3576 individuals, 7.9% had major depression and 11.1% suicidal risk. None of the perinatal or childhood variables was associated with depression. Low birth weight, preterm birth and SGA individuals had higher odds of suicidal risk and these associations were not mediated by mood disorders.

**Conclusion:** Suicidal risk, but not depression, might have its origins during foetal life. In addition, mood disorders does not mediate this association.

**Keywords:** Mood Disorders, Depression, Suicide, Birth Weight, Premature Birth, Foetal Growth Retardation, Growth, Malnutrition, Cohort Studies, Longitudinal Studies

## Introduction

It has been reported that exposure during foetal life to poor nutrition is associated with the development of different non-communicable diseases (NCD) in later life, including mental disorders such as depression<sup>1-3</sup> or suicidal risk/attempt<sup>4, 5</sup>. The association of poor nutrition on depression would be due to the increased exposure of the foetus to glucocorticoids, consequence of an overstimulation of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis, which might produce life-long effects on neurodevelopment, neurogenesis, hippocampal atrophy and lack of Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF)<sup>6, 7</sup>.

Most studies have analyzed the association between birth weight, as a proxy for intrauterine nutrition, and later depression or suicidal risk<sup>8-15</sup>. However, birth weight is influenced by gestational age and intrauterine growth, and in theory, only the latter would program the development of mental disorders in adulthood. Few studies have evaluated the relationship between small for gestational age (SGA), a proxy for intrauterine growth, and later mental disorders, such as depression or suicidal risk<sup>4, 16-19</sup>. A recently published meta-analysis showed that depression might be related to poor foetal growth, nevertheless, most studies included in this review, assessed the association of low birth weight individuals with adult depression, but few evaluated premature birth or SGA<sup>20</sup>.

It has also been suggested that poor nutrition and growth during the first years of life might be related to the development of depression and suicidal risk<sup>15, 19, 21-23</sup>. Stunting and growth during childhood would have neurodegenerative consequences<sup>24</sup> and affect synthesis of monoamines<sup>25</sup>, with long lasting effects on neurological development<sup>26</sup>. However, few studies have evaluated the association of growth or nutrition impairment during the first years of life and later depression or suicidal risk.

On the other hand, the association between perinatal variables, like low birth weight, premature birth or SGA, and suicidal risk, could be mediated by the presence of mood disorders (Depression or Bipolar disorder), since they are so strongly associated to suicidal risk<sup>27-29</sup> and could be a consequence of poor

foetal growth, as previously mentioned (Supplementary Figure). However, to our knowledge the direct and indirect effects of early exposures on suicidal risk has not been evaluated.

This study aimed to evaluate the association of poor growth during foetal and first four years of life, with depression and suicidal risk at 30 years, in a birth cohort from southern Brazil, and explore the direct and indirect effect of low birth weight and SGA on suicidal risk.

## **Methods**

In 1982, the maternity hospitals in Pelotas, a city in southern Brazil, were visited daily and all births were identified. The 5914 live births whose families lived in the urban area of the city were invited to participate of the original study. They were weighed using calibrated pediatric scales and their mothers interviewed on socioeconomic, demographic and health related variables. Gestational age was estimated based on the last menstrual date. In the perinatal study, refusal rate was less than 1%. These individuals have been followed on several occasions <sup>30, 31</sup>.

In 1984 and 1986, when individuals were two and four years-old, a census was carried out in the urban area of the city in search of the cohort members; we managed to trace 87% and 84% of the original cohort, respectively. In addition, from June 2012 to February 2013, we followed the cohort members, at approximately 30 years, using multiple strategies, and the individuals were invited to visit the Research Clinic, where they were interviewed and examined.

Mental health outcomes at 30 years were evaluated using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) V5.0, which has been validated for Brazil <sup>32</sup> and allows computation of scores for several psychiatric diagnosis, including Major Depression, Manic/hypomanic episode, and Suicidal Risk. We evaluated the presence of an episode of depression during the last 2 weeks, lifetime presence of a Manic/Hypomanic episode, and suicidal risk, categorized as mild, moderate or severe, using the MINI. Those individuals, who were positive for an episode of depression during the last 2 weeks and negative for hypomania or mania in the MINI, were considered as having major depression. In addition, we used

the Beck Depression Inventory (BDI-II) to assess the intensity of depressive symptoms. Concerning depression severity, those individuals whose BDI-II score was between 0 and 13 points were considered as minimal / no depression, mild depression was defined by a score of 14 to 19, moderate from 20 to 28 and severe from 29 to 63 points <sup>33</sup>.

Birth weight for gestational age z-scores were estimated taking into account the mean birth weight and standard deviation (SD) according to gestational age and sex in the Williams reference population <sup>34</sup>. Those individuals whose birth weight, according to gestational age and sex, was more than 1.28 SD, below the mean, in the Williams reference population were considered as being small for gestational age (SGA). Using the World Health Organization (WHO) growth reference curves <sup>35</sup>, z-scores according to age were also calculated for weight and height/length at two and four years. Those children whose length/height for age Z score was more than two standard deviation below the mean were considered as stunted.

To evaluate growth from birth to four years, we used conditional growth modelling. By using this approach, we avoided collinearity between weight or length gain in subsequent age ranges and regression to the mean<sup>36</sup>. Conditional height is the residual from regressing present height on previous height and weight and birth weight. Conditional relative weight is present weight regressed on present height, previous height and weight, and birth weight. Therefore, conditional weight at 2 years was derived from a regression of length at 2 years and birth weight. Conditional variables measure the child's deviation of the expected size based on the previous measures and the growth in its own population<sup>36</sup>.

We used chi-squared test for univariate analysis. Poisson regression with robust variance was used in crude and multivariable analysis to calculate prevalence ratios (PR) <sup>37</sup>, for major depression (MINI diagnosis). For the BDI-II and suicidal risk, we calculated odds ratios (OR) using ordinal regression modelling, and Brant test was used to assess the proportional odds assumption. The moderate and severe categories of suicidal risk were merged because of the small amount of individuals in each group.

Therefore, for the ordinal regression on suicidal risk, three categories were included: “no risk”; “mild risk”; and “moderate/severe risk”.

In the multivariable analysis, models for birth weight, premature birth and SGA were adjusted for skin color, mother’s age and schooling, number of previous gestations, pregnancy risk factors (previous miscarriage/stillbirth, gestational diabetes, preeclampsia and current miscarriage risk), type of delivery, smoking during pregnancy and family income measured in minimum wages. In addition, models using exposures at two and four years, including conditional growth, were adjusted for the previous described confounders, plus other sociodemographic variables at each age, such as assets index, social class, mother reference of “nerve” problems, father live together, father history of psychiatric illness, parents alcoholism and breastfeeding.

In order to assess the mediating effect of depression and mania/hypomania in the association between foetal growth and suicidal risk, we used G-computation for mediation analysis <sup>38</sup>, and estimated the natural direct effect (NDE) and natural indirect effects (NIE). The NIE represents the effect that passes through the analyzed mediator, in this case having depression or mania/hypomania, and the NDE represents the effect that does not, and the sum of the estimates (NDE + NIE) would represent the total effect<sup>39</sup>. In our mediation analysis, we adjusted for the same base confounders, as in the Poisson or ordinal modelling. However, possible confounders of the relation between mood disorders and suicidal risk could be present (Supplementary Figure), therefore we included as post confounders the participant’s years of schooling and the presence of other common mental disorders at 23 years, evaluated with the Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) <sup>40</sup>.

## **Results**

In 2012/2013, 3701 individuals were interviewed, which added to the 325 members known to have died, represented a follow-up rate of 68.1%. Mental health was evaluated in 3576 individuals. Prevalence of major depression and suicidal risk was 7.9% and 11.1% (8.1% mild, 0.9% moderate and 2.0% severe),

respectively. In addition, prevalence of mild, moderate and severe depression, using the BDI-II score, was 10.9%, 7.8% and 5.2%, respectively (Table 1).

In the studied population, 52.0% were women and 32.1% of the mothers had four or less years of schooling at baseline. Mean birth weight and gestational age were 3222g and 39.4 weeks respectively. Prevalence of low birth weight (<2500g) was 7.2%, preterm birth 5.6% and SGA 14.2%. Proportion of stunting at two and four years was 12.7% and 10.5%, respectively (Table 1).

In univariate analysis, prevalence of major depression and suicidal risk was higher in females and individuals with maternal low socioeconomic position at birth (schooling and income), whereas the prevalence of suicidal risk was higher in non-white individuals, with younger mothers, lower birth weight, premature birth, SGA, and lower height-for-age z score (Table 2). Prevalence of premature birth did not appear to be different across the categories of the sociodemographic variables considered as possible confounders, whereas birth weight and birth weight according to gestational age showed higher prevalence in individuals which mothers reported less years of schooling, less income, younger age and been non-white (Table 3).

In crude analyses, individuals born premature, SGA, with low birth weight, stunted at two and four years presented higher odds of suicidal risk. However, after controlling for confounding variables, only the confidence intervals for SGA [OR=1.49 95%CI (1.03 - 2.15)], premature birth [OR=1.61 95%CI (1.01 - 2.58)] and low birth weight [OR=1.81 95%CI (1.18 - 2.77)] did not include the reference. On the other hand, prevalence of major depression was higher among low birth weight individuals. However, after controlling for confounders the confidence interval included the reference (Table 4).

Similarly, when analyzing depression, using the ordinal categories of the BDI-II, as the outcome, we see that in crude analysis low birth weight, stunting at two or four years is associated with a higher odds of depression; however after controlling for confounders the confidence intervals included the reference (Table 5).

In the mediation analysis, we observed that neither major depression nor mania/hypomania mediated the association of low birth weight or SGA and suicidal risk. (Supplementary Table 1).

## **Discussion**

In this studied population that has been followed since birth, in a southern Brazilian city. We did not observe any association between depression at early adulthood, measured by the MINI or BDI-II, and intrauterine or childhood growth. On the other hand, suicidal risk was associated with intrauterine growth and duration of gestation. This disagreement between the analysis for depression and that for suicidal risk could be to the fact that the last one could be a proxy of having a concomitant severe mental disorder, like depression severity. However, mood disorders did not mediate the association of foetal growth with suicidal risk, G-computations estimates suggest that mood disorders are not part of the casual pathway going from poor foetal growth to suicidal risk. Nevertheless, they could be part of other causal pathways leading to suicidal risk, which do not include foetal growth.

Based on the thrifty phenotype hypothesis <sup>41</sup>, poor nutrition during foetal life and childhood, expressed as intrauterine growth restriction and poor childhood growth, would program a series of events that could overstimulate the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis <sup>1, 3, 42, 43</sup>, increasing exposure to glucocorticoids, producing life-long effects on neurodevelopment, neurogenesis, hippocampal atrophy and lack of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) <sup>6, 7</sup>. In addition, studies show that low calorie intake by the mother during gestation increases the risk of affective disorders in adulthood, including depression <sup>1, 3, 42</sup>, and stunting is related with poor psychological functioning <sup>26</sup>. Nonetheless, this biological pathways could also be related with other none mood disorders, like different spectrums of the anxiety disorders <sup>44, 45</sup>. Some authors even suggest that there is an association between foetal growth and comorbid generalized anxiety disorder and major depression, during adulthood, but not with neither of them independently <sup>46</sup>.

Some studies have already assessed the relationship between low birth weight, and later depression, and the findings are controversial, whereas fewer studies have evaluated the association of depression with

premature birth or SGA<sup>8-11, 13, 15-18, 47-52</sup>. In a recent meta-analysis, Wojcik *et al* observed a weak relation between low birth weight and later psychological distress, nevertheless this is a broad outcome that include individuals with depression, anxiety, and other mood and non-mood disorders<sup>53</sup>. Another meta-analysis observed that adult depression was associated with low birth weight, whereas premature birth was not. In addition, the small number of studies evaluating SGA precluded any conclusion<sup>20</sup>.

Few studies have evaluated the relationship between nutritional status or growth in childhood and depression in adulthood. Galler *et al* and Waber *et al* observed that the chance of having depression in adolescence was higher among individuals, who suffered from protein energy malnutrition in the first year of life<sup>54, 55</sup>. On the other hand, Walker *et al* found that stunting was associated to depression like symptoms at 17-18 years, nevertheless this was a cohort study based on an intervention with two stunted groups, and estimates were not adjusted for sociodemographic variables<sup>26</sup>. Because depression and stunting are higher among individuals from low socioeconomic status, the observed association may be due to residual confounding. Concerning childhood growth, Alford (2013) has suggested that infants with low birth weight, normal birth length and rapid growth during the first year of life have decreased odds of later mental distress, whereas individuals with low birth weight and short birth length, independently of having low or high growth to the age of 7, had higher odds of mental distress<sup>22</sup>. Suggesting that the association of childhood growth could be modified by foetal growth.

The evidence on the long-term consequence of intrauterine growth or duration of gestation on suicide ideation or attempt/behavior is controversial. Whereas some studies have described an association<sup>56 4, 5, 19</sup>, others have not<sup>5, 23, 57</sup>. On the other hand, fewer studies have evaluated the association between growth during childhood and later suicidal risk. Barker *et al* found that people who committed suicide had a low weight gain during the first year of life; nevertheless, this was a crude analysis with possible residual confounding by socioeconomic status<sup>23</sup>. In other studies in the Philippines and Sweden, Cheung *et al* and Mittendorfer-Rutz *et al*, found that length gain from birth to 24 months was inversely associated with the odds of suicidal ideation at 18 years<sup>19, 21</sup>. Differences in the results from all these studies might be due



to the form the outcome was measure. Suicidal Ideation refers only to one sphere of the suicidal behavior and do not implies that the person would attempt or commit suicide. Psychopathology for suicidal ideation and suicidal risk/attempt/behavior is different, the ideation might be considered as a symptom of major depression, while suicidal risk, attempt or behavior, might be related or involve other physiological disorders, besides depression, like bipolar disorder, post-traumatic stress or alcohol dependence<sup>28, 29, 58</sup>.

On the other hand, we should discuss some possible limitations in this study. Negative results found in this study, could be due to a higher mortality due to depression and suicide, however, this is unlikely for this cohort. Among the 325 deaths that occurred, mortality due to suicide, should be extremely low, since, as previously reported 244 individuals from this cohort, died during the first 4 years of life, and 44 between 5-24 years, and only 19 of them were due to external causes, mainly violence or accidents<sup>59</sup>. In addition, because of the small number of individuals with severe depression, measured by the BDI-II or even major depression, diagnosed by the MINI, this study could have had low statistical power to compare these outcomes with some of the examined exposures. However, we see that most of the effect of birth weight, or stunting over depression is considerably reduced after controlling for confounders, so even when there could still be some effect of these biological factors over later depression, it is small and possibly not more important than sociodemographic factors during first years of life.

On the other hand, to our knowledge this is one of the first studies to evaluate in a birth cohort the association of stunting and childhood growth and depression in adulthood, and one of the few for suicidal risk. In addition, we have reported results for major depression (MNI), and depression severity (BDI-II) in the same cohort, obtaining very similar estimates and patterns, suggesting that the association of foetal and childhood growth, measured also in different ways, over later depression is none existent in this population. Furthermore, this study is also one of the first to assess the mediating association of mood disorders on the relationship between premature birth and intrauterine growth with later suicidal risk.

In conclusion, this study shows that suicidal risk might have its origins during foetal life and this association is not explained by the concomitant presence of suicidal risk and mood disorders.

**Table 1. Distribution of the 1982 Pelotas birth cohort, according to sociodemographic factors, gestational age, nutritional status at birth, two and four years, and Mental Health outcomes at 30 years**

	N	Mean (SD)	Prevalence % (95% CI)
Female	1859		52.0 (50.3-53.6)
Ethnicity white	2455		75.1 (73.6-76.6)
Mother's with 4 or less years of schooling	1147		32.1 (30.6-33.6)
Mother's age at birth	3577	26.0 (6.2)	
Birth weight (g)	3577	3222 (526)	
Gestational age (weeks)	2885	39.4 (1.8)	
SGA	410		14.2 (12.9-15.5)
Stunting 2 years	416		12.7 (11.6-13.9)
Stunting 4 years	337		10.5 (9.4-11.6)
Major Depression (MINI)	282		7.9 (7.0-8.7)
Suicidal Risk			
Mild	290		8.1 (7.2-9.0)
Moderate	33		0.9 (0.6-1.2)
Severe	72		2.0 (1.6-2.5)
BDI-II			
Mild	388		10.9 (9.8-11.9)
Moderate	279		7.8 (6.9-8.7)
Severe	187		5.2 (4.5-5.9)

**Table 2. Depression and Suicidal Risk according to biological and sociodemographic characteristics of the 1982 Pelotas birth cohort at baseline and Height for age at 2 and 4 years old.**

		Major Depression		Suicidal Risk		Total
		%	p-value	%	p-value	
<i>Williams Z-score</i>	<-1.28	8.3%	0.836	14.9%	0.011	410
	-1.28/0	8.1%		10.6%		1195
	>0	7.5%		9.5%		1277
<i>Gestational age</i>	>37 weeks	7.8%	0.330	10.4%	0.021	2721
	≤37 weeks	9.9%		16.0%		162
<i>Birth weight</i>	<2500g	11.2%	0.126	17.8%	<0.001	258
	2500/2999g	7.0%		13.1%		965
	3000/3500g	8.2%		10.3%		1312
	>3500g	7.4%		8.5%		1040
<i>Gender</i>	Male	4.2%	<0.001	7.6%	<0.001	1717
	Female	11.2%		14.3%		1859
<i>Skin colour</i>	Non-white	9.2%	0.075	14.4%	<0.001	813
	White	7.3%		9.9%		2455
<i>Minimum wages</i>	≤1	10.8%	0.002	15.5%	<0.001	696
	>1-3	7.8%		11.4%		1761
	>3-6	7.4%		8.9%		693
	>6-10	5.5%		6.4%		218
	≥10	2.6%		3.7%		191
<i>Maternal age at birth</i>	<20	9.2%	0.052	13.8%	0.004	535
	20-29	8.4%		11.5%		2049
	≥30	6.2%		8.6%		991
<i>Maternal schooling (years)</i>	0 - 4	9.4%	0.003	14.6%	<0.001	1145
	5-8	8.0%		10.3%		1538
	9-11	7.3%		10.4%		395
	≥12	4.1%		5.3%		493
<i>Height/Age at 2 years</i>	<-2SD	10.1%	0.138	15.9%	<0.001	416
	-2/0 SD	7.3%		11.1%		919
	>0SD	7.4%		8.6%		1937
<i>Height/Age at 4 years</i>	<-2SD	10.7%	0.108	18.7%	<0.001	337
	-2/0 SD	7.4%		10.6%		883
	>0SD	7.5%		7.7%		1985

p values for heterogeneity using chi-squared test.

**Table 3. Low birth weight, Premature birth and SGA according to sociodemographic characteristic at birth.**

	Low birth weight		Gestational age		SGA	
	<2500g	p-value	≤37 weeks	p-value	<-1.28 SD	p-value
<i>Gender</i>		<0.001		0.957		0.304
Male	5.8%		5.6%		15.0%	
Female	8.5%		5.6%		13.5%	
<i>Skin colour</i>		<0.001		0.859		0.002
Non-white	8.1%		5.4%		15.5%	
White	6.4%		5.6%		13.6%	
<i>Minimum wages</i>		<0.001		0.965		<0.001
≤1	11.9%		6.0%		19.0%	
>1-3	6.3%		5.4%		15.3%	
>3-6	6.1%		5.9%		10.9%	
>6-10	6.0%		6.2%		8.2%	
≥10	4.7%		4.8%		9.0%	
<i>Mother Marital status</i>		<0.001		0.744		0.185
Married	7.0%		5.7%		14.2%	
Not married	10.1%		5.1%		15.3%	
<i>Maternal age at birth</i>		<0.001		0.086		<0.001
<20	10.8%		6.4%		23.0%	
20-29	6.1%		4.8%		13.3%	
≥30	7.6%		6.9%		11.8%	
<i>Maternal schooling</i>		<0.001		0.731		<0.001
0-4	7.8%		5.2%		15.6%	
5-8	8.0%		6.1%		15.6%	
9-11	4.3%		4.7%		10.9%	
≥12	5.7%		5.6%		10.2%	

p values for heterogeneity using chi-squared test

**Table 4. Crude and Multivariable models for Major Depression and Suicidal Risk.**

	Major Depression (MINI)						Suicidal Risk					
	PR	Crude (95%CI)	p-value	PR	Adjusted (95%CI)	p-value	OR	Crude (95%CI)	p-value	OR	Adjusted (95%CI)	p-value
<i>Williams Z-score</i>			0.560			0.520			0.007			0.078
<-1.28 SD	1.1	(0.75 - 1.61)		0.89	(0.60 - 1.33)		<b>1.66</b>	<b>(1.19 - 2.32)</b>		<b>1.49</b>	<b>(1.04 - 2.15)</b>	
-1.28/0 SD	1.07	(0.82 - 1.41)		0.93	(0.70 - 1.24)		1.12	(0.86 - 1.46)		0.97	(0.72 - 1.29)	
>0 SD		1			1			1			1	
<i>Gestational age</i>			0.326			0.353			0.024			0.046
>37 weeks		1			1			1			1	
≤37 weeks	1.27	(0.79 - 2.06)		1.26	(0.77 - 2.06)		<b>1.65</b>	<b>(1.07 - 2.55)</b>		<b>1.61</b>	<b>(1.01 - 2.59)</b>	
<i>Birth weight</i>			0.373			0.134			<0.001			0.008
<2500g	<b>1.52</b>	<b>(1.01 - 2.28)</b>		0.99	(0.64 - 1.53)		<b>2.37</b>	<b>(1.61 - 3.49)</b>		<b>1.81</b>	<b>(1.18 - 2.77)</b>	
2500/3000g	0.94	(0.68 - 1.29)		0.67	(0.48 - 0.94)		<b>1.59</b>	<b>(1.19 - 2.12)</b>		1.29	(0.94 - 1.76)	
3000/3500g	1.11	(0.84 - 1.47)		0.99	(0.74 - 1.32)		1.23	(0.93 - 1.63)		1.10	(0.81 - 1.48)	
>3500g		1			1			1			1	
<i>Height/Age at 2 years</i>			0.202			0.64			<0.001			0.533
<-2SD	1.36	(0.95 - 1.97)		1.17	(0.73 - 1.89)		<b>1.99</b>	<b>(1.40 - 2.82)</b>		1.17	(0.73 - 1.85)	
-2/0 SD	0.98	(0.74 - 1.30)		0.96	(0.68 - 1.34)		<b>1.32</b>	<b>(1.01 - 1.73)</b>		1.03	(0.75 - 1.43)	
>0SD		1			1			1			1	
<i>Height/Age at 4 years</i>			0.188			0.561			<0.001			0.177
<-2SD	1.43	(0.97 - 2.10)		0.90	(0.54 - 1.51)		<b>2.68</b>	<b>(1.86 - 3.87)</b>		1.44	(0.90 - 2.31)	
-2/0 SD	0.99	(0.75 - 1.31)		0.84	(0.60 - 1.17)		<b>1.41</b>	<b>(1.06 - 1.87)</b>		0.97	(0.69 - 1.37)	
>0SD		1			1			1			1	
<i>Conditional Growth</i>												
Birth – 24m (Height)	0.92	(0.80 - 1.05)		0.99	(0.83 - 1.17)		0.80	(0.71 - 0.91)		0.93	(0.79 - 1.08)	
24m - 48m (Height)	1.00	(0.87 - 1.16)		1.12	(0.96 - 1.30)		0.89	(0.78 - 1.02)		0.98	(0.85 - 1.14)	
Birth - 24m (Weight)	1.04	(0.93 - 1.17)		1.02	(0.88 - 1.17)		0.95	(0.84 - 1.08)		0.94	(0.81 - 1.08)	
24m - 48m (Weight)	0.99	(0.87 - 1.13)		1.02	(0.87 - 1.19)		1.10	(0.97 - 1.25)		1.14	(0.98 - 1.32)	

p values for trend analysis, except gestational age p value for heterogeneity

Models adjusted for skin colour, mother's age, schooling, previous gestations, pregnancy risk factors, C-section, smoking and income at birth. Models including variables at two and 4 years were adjusted also for assets index, social class, mother "nerve" problems, father live together and history of psychiatric illness, parent's alcoholism and breastfeeding.

**Table 5. Crude and Multivariable analysis of depressive symptoms severity (BDI-II), using ordinal regression, and exposures during foetal life and childhood.**

	Crude			Adjusted		
	OR	(95%CI)	p-value	OR	(95%CI)	p-value
<i>Williams Z-score</i>			0.112			0.635
<-1.28 SD	1.23	(0.95 - 1.60)		1.13	(0.84 - 1.50)	
-1.28/0 SD	1.09	(0.90 - 1.31)		0.95	(0.77 - 1.16)	
>0SD		1			1	
<i>Gestational age</i>			0.968			0.888
>37 weeks		1			1	
≤37 weeks	1.01	(0.69 - 1.47)		1.03	(0.68 - 1.56)	
<i>Birth weight</i>			0.003			0.881
<2500g	<b>1.79</b>	<b>(1.33 - 2.41)</b>		1.31	(0.93 - 1.83)	
2500/3000g	1.12	(0.91 - 1.37)		0.81	(0.64 - 1.03)	
3000/3500g	1.08	(0.89 - 1.31)		0.94	(0.76 - 1.17)	
>3500g		1			1	
<i>Height/Age at 2 years</i>			0.008			0.945
<-2SD	<b>1.52</b>	<b>(1.17 - 1.97)</b>		1.11	(0.80 - 1.56)	
-2/0 SD	1.03	(0.86 - 1.24)		0.84	(0.67 - 1.06)	
>0SD		1			1	
<i>Height/Age at 4 years</i>			<0.001			0.771
<-2SD	<b>1.89</b>	<b>(1.42 - 2.50)</b>		1.17	(0.81 - 1.68)	
-2/0 SD	1.13	(0.94 - 1.37)		0.88	(0.69 - 1.11)	
>0SD		1			1	
<i>Conditional Growth</i>						
Birth - 24m (Height)	0.86	(0.79 - 0.94)		0.94	(0.84 - 1.06)	
24m - 48m (Height)	0.94	(0.86 - 1.03)		1.07	(0.97 - 1.19)	
Birth - 24m (Weight)	0.98	(0.90 - 1.07)		0.97	(0.87 - 1.08)	
24m - 48m (Weight)	1.04	(0.95 - 1.14)		1.10	(0.99 - 1.22)	

P values for trend analysis, except gestational age p value for heterogeneity

Models adjusted for skin colour, mother's age and schooling, previous gestations, pregnancy risk factors, C-section, smoking and income. Models including variables at two and four years, were adjusted also for assets index, social class, access to clean water, sanitary facilities, mother "nerve" problems, father live together, father history of psychiatric illness, parents alcoholism and breastfeeding.

**Funding**

The present study was supported by Wellcome Trust and “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, FAPERGS, Programa Pesquisador Gaúcho, Processo Nº: 11/1815-8”. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), Rio Grande do Sul State Research Support Foundation (FAPERGS) and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

**Acknowledgment**

We acknowledge the contribution of the Pelotas research team and participants.

**Conflict of interest:**

There are no competing financial interests in relation to this work.

## References

1. Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1995; **166**: 601-6.
2. Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 190-5.
3. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009; **23**: 905-16.
4. Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet* 2004; **364**: 1135-40.
5. Riordan DV, Selvaraj S, Stark C, Gilbert JS. Perinatal circumstances and risk of offspring suicide. Birth cohort study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2006; **189**: 502-7.
6. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol* 2006; **572**: 31-44.
7. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; **358**: 55-68.
8. Alati R, Lawlor DA, Mamun AA, et al. Is there a fetal origin of depression? Evidence from the Mater University Study of Pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 575-82.
9. Batstra L, Neeleman J, Elsinga C, Hadders-Algra M. Psychiatric morbidity is related to a chain of prenatal and perinatal adversities. *Early Hum Dev* 2006; **82**: 721-9.
10. Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2004; **184**: 28-33.
11. Gudmundsson P, Andersson S, Gustafson D, et al. Depression in Swedish women: relationship to factors at birth. *European journal of epidemiology* 2011; **26**: 55-60.



12. Herva A, Pouta A, Hakko H, Läksy K, Joukamaa M, Veijola J. Birth measures and depression at age 31 years: The Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychiatry Research* 2008; **160**: 263-70.
13. Mallen C, Mottram S, Thomas E. Birth factors and common mental health problems in young adults: a population-based study in North Staffordshire. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; **43**: 325-30.
14. Nomura Y, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, et al. Low birth weight and risk of affective disorders and selected medical illness in offspring at high and low risk for depression. *Compr Psychiatry* 2007; **48**: 470-8.
15. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJP. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *The British Journal of Psychiatry* 2001; **179**: 450-5.
16. Fan AP, Eaton WW. Longitudinal study assessing the joint effects of socio-economic status and birth risks on adult emotional and nervous conditions. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; **40**: s78-83.
17. Räikkönen K, Pesonen A-K, Heinonen K, et al. Depression in young adults with very low birth weight: The Helsinki study of very low-birth-weight adults. *Archives of General Psychiatry* 2008; **65**: 290-6.
18. Vasiliadis HM, Gilman SE, Buka SL. Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2008; **117**: 306-12.
19. Mittendorfer-Rutz E, Wasserman D, Rasmussen F. Fetal and childhood growth and the risk of violent and non-violent suicide attempts: a cohort study of 318,953 men. *Journal of epidemiology and community health* 2008; **62**: 168-73.
20. Loret de Mola C, Araújo de França GV, Quevedo L, Horta BL. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age effects on adult depression: A systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2014; **205(5)**: 340-7.
21. Cheung YB, Ashorn P. Linear growth in early life is associated with suicidal ideation in 18-year-old Filipinos. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2009; **23**: 463-71.

22. Alford AA. The association of fetal and early childhood growth with adult mental distress: evidence from the Johns Hopkins Collaborative Perinatal Study Birth Cohort. *Frontiers in psychiatry* 2013; **4**: 96.
23. Barker DJ, Osmond C, Rodin I, Fall CH, Winter PD. Low weight gain in infancy and suicide in adult life. *Bmj* 1995; **311**: 1203.
24. Folstein M, Liu T, Peter I, et al. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; **164**: 861-7.
25. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996; **54**: 382-90.
26. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Simonoff E, Grantham-McGregor SM. Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *J Nutr* 2007; **137**: 2464-9.
27. Isometsa E. Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? *Canadian journal of psychiatry / Revue canadienne de psychiatrie* 2014; **59**: 120-30.
28. Tavares D, Quevedo L, Jansen K, Souza L, Pinheiro R, Silva R. Prevalence of suicide risk and comorbidities in postpartum women in Pelotas. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; **34**: 270-6.
29. Ramsawh HJ, Fullerton CS, Mash HB, et al. Risk for suicidal behaviors associated with PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. Army. *Journal of affective disorders* 2014; **161**: 116-22.
30. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cadernos de saude publica* 2008; **24 Suppl 3**: S371-80.
31. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil. *Revista de saude publica* 2008; **42 Suppl 2**: 7-15.
32. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000; **22**: 106-15.
33. Beck AT, Steer RA, GK B. "Manual for the Beck Depression Inventory-II". San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.

34. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and gynecology* 1982; **59**: 624-32.
35. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age*: World Health Organization; 2006.
36. Keijzer-Veen MG, Euser AM, van Montfoort N, Dekker FW, Vandenbroucke JP, Van Houwelingen HC. A regression model with unexplained residuals was preferred in the analysis of the fetal origins of adult diseases hypothesis. *Journal of clinical epidemiology* 2005; **58**: 1320-4.
37. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC medical research methodology* 2003; **3**: 21.
38. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling* 1986; **7**: 1393-512.
39. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 1992; **3**: 143-55.
40. Santos KO, Araujo TM, Oliveira NF. Factor structure and internal consistency of the Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) in an urban population. *Cadernos de saude publica* 2009; **25**: 214-22.
41. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; **60**: 5-20.
42. Stein AD, Pierik FH, Verrips GH, Susser ES, Lumey LH. Maternal exposure to the Dutch famine before conception and during pregnancy: quality of life and depressive symptoms in adult offspring. *Epidemiology* 2009; **20**: 909-15.
43. Casper RC. Nutrients, neurodevelopment, and mood. *Curr Psychiatry Rep* 2004; **6**: 425-9.
44. Suliman S, Hemmings SM, Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in integrative neuroscience* 2013; **7**: 55.

45. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2012; **39**: 112-9.
46. Betts KS, Williams GM, Najman JM, Scott J, Alati R. The association between lower birth weight and comorbid generalised anxiety and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012.
47. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, et al. Psychological functioning and health-related quality of life in adulthood after preterm birth. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 597-602.
48. Gale CR, Sayer AA, Cooper C, et al. Factors associated with symptoms of anxiety and depression in five cohorts of community-based older people: the HALCyon (Healthy Ageing across the Life Course) Programme. *Psychol Med* 2011; **41**: 2057-73.
49. Herva A, Pouta A, Hakko H, Laksy K, Joukamaa M, Veijola J. Birth measures and depression at age 31 years: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychiatry Res* 2008; **160**: 263-70.
50. Preti A, Cardascia L, Zen T, et al. Obstetric complications in patients with depression--a population-based case-control study. *Journal of affective disorders* 2000; **61**: 101-6.
51. Raikkonen K, Pesonen AK, Kajantie E, et al. Length of gestation and depressive symptoms at age 60 years. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2007; **190**: 469-74.
52. Westrupp EM, Northam E, Doyle LW, Callanan C, Anderson PJ. Adult psychiatric outcomes of very low birth weight survivors. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2011; **45**: 1069-77.
53. Wojcik W, Lee W, Colman I, Hardy R, Hotopf M. Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychol Med* 2013; **43**: 1-12.
54. Galler JR, Bryce CP, Waber D, et al. Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11-17. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; **51**: 789-98.
55. Waber DP, Eaglesfield D, Fitzmaurice GM, Bryce C, Harrison RH, Galler JR. Cognitive impairment as a mediator in the developmental pathway from infant malnutrition to adolescent depressive

symptoms in Barbadian youth. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : *JDBP* 2011; **32**: 225-32.

56. Nomura Y, Brooks-Gunn J, Davey C, Ham J, Fifer WP. The role of perinatal problems in risk of co-morbid psychiatric and medical disorders in adulthood. *Psychol Med* 2007; **37**: 1323-34.

57. Danziger PD, Silverwood R, Koupil I. Fetal growth, early life circumstances, and risk of suicide in late adulthood. *European journal of epidemiology* 2011; **26**: 571-81.

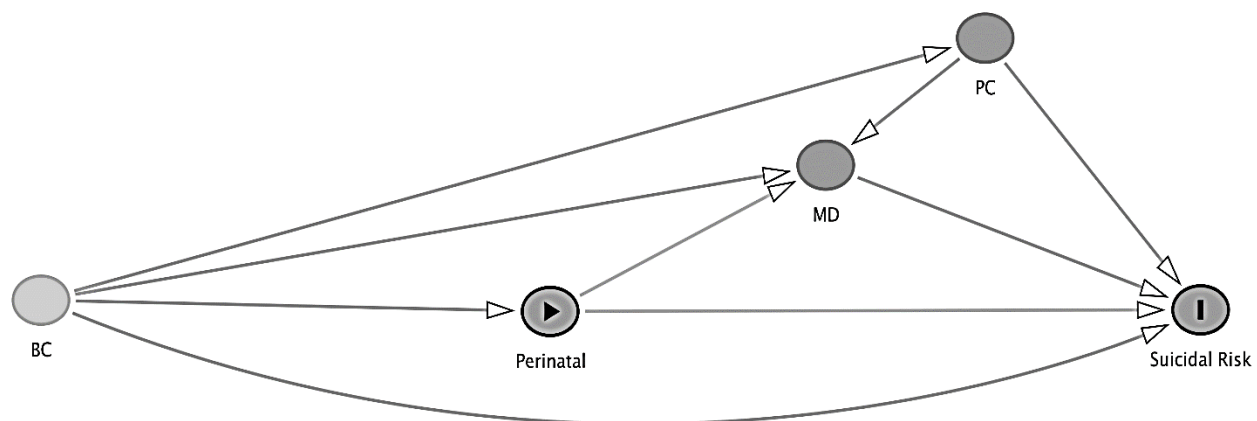
58. Rojas SM, Bujarski S, Babson KA, Dutton CE, Feldner MT. Understanding PTSD comorbidity and suicidal behavior: Associations among histories of alcohol dependence, major depressive disorder, and suicidal ideation and attempts. *Journal of anxiety disorders* 2014; **28**: 318-25.

59. Horta BL, Gigante DP, Candiota JS, Barros FC, Victora CG. Monitoring mortality in Pelotas birth cohort from 1982 to 2006, Southern Brazil. *Revista de saude publica* 2008; **42 Suppl 2**: 108-14.

**Supplementary Table 1. Estimates of Direct and Indirect Effects (Mediated Through depression or Mania/Hypomania) of the association between SGA, low birth weight, and suicidal risk**

	G-Computation estimate		
	Natural direct effect Coef. (95%CI)	Natural indirect effect Coef. (95%CI)	Mediated effect %
Mediated by Depression			
SGA	0.02 (0.00 ; 0.06)	-0.01 (-0.02 ; 0.02)	0%
Low birth weight	0.03 (-0.01 ; 0.08)	-0.01 (-0.03 ; 0.01)	0%
Mediated by Mania/Hypomania			
SGA	0.04 (0.00 ; 0.07)	0.00 (-0.02 ; 0.02)	0%
Low birth weight	0.04 (-0.01 ; 0.08)	-0.01 (-0.03 ; 0.01)	0%

SGA=small for gestational age



**Supplementary Figure. Direct Acyclic Graph of the association between perinatal variables (low birth weight, premature birth or small for gestational age) and Suicidal Risk.** BC= Base confounders, which included, skin colour, mother's age and schooling, previous gestations, pregnancy risk factors, C-section, smoking and income at birth. PC=Post Confounders, which included, schooling at 30 years, and presence of common mental disorders at 23 years. MD=Mood Disorders (Major Depression or Manic/Hypomanic episode).

### Genomic Ancestry and the social pathways leading to Major Depression in adulthood: The mediating effect of socioeconomic position, discrimination and violence.

International Journal of Epidemiology

Artigo preparado para submissão

Autores:

Christian Loret de Mola, MD, Msc

Fernando Hartwig, Msc

Luciana de Avila Quevedo, PhD

Ricardo Tavares Pinheiro, MD, PhD

Denise Petrucci Gigante, PhD

Helen Gonçalves, PhD

Janaína Vieira dos Santos Motta, PhD

Fernando C. Barros, MD, PhD

Cesar G. Victora. MD, PhD

Bernardo Lessa Horta, MD, PhD



## **Abstract**

**Background:** Evidence suggests that ethnicity or skin color are associated with the development of depression. This association would be mediated by factors like violence, discrimination and/or socioeconomic position (SEP). We aimed to assess the association between African ancestry and adulthood depression and explore the mediating effect of SEP, discrimination and/or violence.

**Methods:** In 1982, the hospital deliveries in a southern Brazilian city were identified and those liveborns whose family lived in the urban area were examined and their mothers interviewed (n=5914). These subjects have been followed for several times. At 23 years, blood samples (n=3736) were taken and DNA extracted. These samples were genotyped for approximately 2.5 million single nucleotide polymorphisms (SNPs). Genomic ancestry analysis was based on approximately 370,000 SNP using ADMIXTURE. At 30 years, we tried to follow the whole cohort and major depression was evaluated using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Poisson regression with robust variance was used to estimate the prevalence ratio (PR) of major depression according to categories of African ancestry. In addition, we evaluated the mediating effect of SEP, discrimination and violence, using G-computation.

**Results:** At 30 years, we were able to follow 3701 individuals and data on depression was obtained from 96.6%. Prevalence of depression was 7.9%. In the crude analysis, depression was associated with African ancestry; however, this association disappeared after controlling for SEP. The PR comparing those in the highest category of African ancestry with those in the lowest change from 1.45 to 0.95. Mediation analysis using G-computation showed that 75.7% of the association of ancestry with depression was mediated by SEP, 31.6% by discrimination, and none by violence.

**Conclusion:** There is an association between genomic ancestry and major depression that is mainly mediated by SEP and discrimination. This association is only seen in individuals with high SEP.

**Keywords:** Mood Disorders, Depression, Ethnicity and Health, discrimination, violence, Cohort Studies, African Continental Ancestry Group, pedigree.

## Introduction

Depression is one of the main contributors to the total amount of disability adjusted lived years (DALY) and years lived with disability (YLD) worldwide, and may become during the next decades the leading cause <sup>1, 2</sup>. Therefore, knowing the pathways and risk factors related to this disease is of outmost importance in terms of public health.

It has been suggested that ethnicity or skin color might be associated with the development of depression,<sup>3-8</sup> and it has been proposed that factors like violence, discrimination and/or socioeconomic position (SEP) would be the main mechanisms related to this association. <sup>6, 9-17</sup> While in some contexts like the U.S, it has been reported that depression is higher in Caucasian/white individuals than African Americans or other ethnic groups<sup>4,7</sup>, in other settings like Brazil this is not true<sup>3, 14</sup>. The lower prevalence of depression among Non-Hispanic African Americans in the US has been termed a "paradox". It would be expected a higher rate of depression among African Americans because they suffer a higher exposure to social stressors. Even when analyzing subgroups with the same education, sex and age, non-Hispanic Whites in the US, present higher levels of depression<sup>7</sup>. On the other hand, in a context like Brazil, some studies do find that black individuals have higher rates of depression, but others do not find an association for any race groups. <sup>3, 14</sup>

Product of different patterns in social structure, perception of race/ethnic discrimination, consequence of the lack of sense of belonging, might be part of the casual pathway leading to depression, especially in settings where there is little or none ethnic social support. <sup>13-15, 19-21</sup> In addition, violence and victimization, or intimate partner violence have also been associated with the development of depression and other mental disorders. <sup>9-12, 22</sup> These kind of violent environments are more common in low socioeconomic settings, where disadvantaged ethnic groups are in higher proportions. <sup>23</sup> Consequently increasing their chances of developing a mental disorder, like major depression. In Brazil, disadvantaged ethnic groups with lower SEP are mainly of African ancestry, this could be explained by the fact that

slavery in Brazil was abolish only a little more than a century ago, and intergenerational social mobility is low in Latin American settings like Brazil.<sup>24, 25</sup>

Using a more objective measure than self-report of race/ethnicity, like genomic ancestry, especially in admixture populations, with different patterns of SEP, like Brazil, would give us a more accurate and unbiased estimation of someone's ancestry, and therefore race/ethnic background. Using genomic ancestry, we can measure the amount of African, European and Native American ascendance of an individual. Moreover, with this quantitative measure, we have a more accurate way of exploring, how genomic ancestry is associated with depression. To our knowledge, no previous study has evaluated pathways linking ancestry and mental health, only the effect of genomic ancestry on the response to medication for depression.<sup>26</sup> There is heterogeneity in the associations of race/ethnicity with depression, and there is a need to explore which aspects of the context were a person lives, may contribute to these associations.<sup>27</sup> This study aimed to assess the association between African ancestry and adulthood depression in a young adult population that has been prospectively followed since birth in a southern Brazilian city. Furthermore, we also explored the role of SEP, discrimination and/or violence as mediators of this association.

## **Methods**

In 1982, the maternity hospitals located in Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and more than 6000 births were identified, representing 99.2% of total births in the city. The 5914 liveborns whose family lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed. These subjects have been followed in several occasions<sup>28-30</sup>.

Pelotas is a southern Brazilian city, founded in 1812, by aristocrats of European ascendance. For approximately 80 years since its foundation, the main economic activity was the production of jerky meat, which used, mainly, people of African ancestry as slaves for production and distribution of the meat. Until today, Pelotas is a city were only 16% of people self-report as black, and there is a sociocultural

tendency of linking their heritage to a European ascendance. Discrimination is legally condemned but socially accepted, in some contexts or situations.

In 2004/2005 at the mean age of 22.8 years, we tried to follow the whole cohort; the subjects were interviewed at home and invite to visit the research laboratory to donate a blood sample. DNA was extracted (n=3736) and stored at -70°C. Later, they were genotyped for approximately 2.5 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) using Illumina (CA, USA) HumanOmni2.5-8v1 array. Genomic ancestry analysis was based on approximately 370,000 SNPs mutually available for the Pelotas cohort and selected samples (used as reference panels) of the HapMap and Human Genome Diversity (HGDP). ADMIXTURE was used for the genomic ancestry analysis.<sup>31</sup> The select samples were, 266 Africans (Yoruba and Luyha), 262 Europeans (American and Italian), 77 admixed Mexican Americans, 83 African Americans (all these from HapMap), as well as 93 Native Americans (from the HGDP). At the end, the proportion of European, African American and Native American ancestry at the individual level was estimated.

From June 2012 to February 2013, at a mean age of 30.2 years, we tried to follow the whole cohort and 3701 subjects were interviewed, which added to the 325 subjects known to have died, represented a follow-up rate of 68.1%. In this follow-up, a psychological interview was carried out, which included a diagnostic interview for Major Depression using the Mini-international psychiatric Interview (MINI) V5.0 validated for Brazil.<sup>32</sup> The presence of a major depressive episode and lifetime manic/hypomanic episode was also measured. We considered a person as having major depression if he or she was positive for a major depressive episode according to the MINI and did not report a manic/hypomanic episode during life.

Because African and European were highly correlated (Pearson's correlation coefficient = -0.97), we used African ancestry only. In the data analysis, initially, the proportion of African ancestry was expressed in deciles. After that, this variable in decile was recoded in three categories, and the first category represented the first four deciles (with proportion of African ancestry ranging from 0 to 0.05) the second

category represented the decile 5 to 8 (proportion of African ancestry ranged from 0.05 to 0.3) and the third category the deciles 9 to 10.

At 30 years, the following socioeconomic status variables were measured

- Achieved schooling: the highest school grade successfully completed by the subject;
- Assets index score, based on the individuals and family belongings and possessions, like: kind of TV at home, having a radio, number of cars, having a vacuum cleaner, having a cleaning maid, washing machine, DVD player, number of computers, video games, internet, microwave oven, refrigerator, number of bathrooms and characteristics, number of bedrooms, and house material.
- Family income: total income, in Brazilian Reais, the family members earned in the last month.

We assessed perception of discrimination using the following questions:

- During the last year, did you feel discriminate in any place or by anyone, because of your:
  1. Skin color;
  2. Religion or believes; and
  3. for being rich or poor?

Concerning violence, the following dimensions were evaluated:

- Active violence measured the episodes of violence in which the subject was the perpetrator. The following questions were used to evaluate the occurrence of active violence:
  1. Have you the police ever arrested you?
  2. Have you ever been in jail?
  3. During the last year, did you engage in a fight with physical aggression?
- Passive violence, evaluated episodes of violence against the subject or family members, and been the victim of a house robbery.

- Sense of safety assessed by the question: Do you feel safe in your everyday life? Possible answers for this last question went from 1 to 7, where 1 meant “No”, 4 meant “more or less” and 7 “completely”.

Chi-square test was used in the comparison between proportions, and Kruskal-Wallis test to evaluate differences between medians. Poisson regression models with robust variance was used to estimate Prevalence Ratios (PR).<sup>33</sup> Initially, in multivariable analysis, estimates were adjusted for sex and perception of discrimination. In another model, estimates were controlled for sex and all violence variables. The third model included sociodemographic characteristics at 30 years: sex, asset index, family income, and schooling. We tested for effect modification between ancestry and socioeconomic characteristics at 30 years (schooling, asset index and income), as well as perception of discrimination and violence, in a Poisson regression model adjusted for sex. We considered that there was an effect modification if the multiplicative interaction term had a  $p < 0.1$ .

In addition, we assessed the mediating effect of SEP, discrimination and violence variables on the association between African ancestry and major depression. We used G-computation for mediation analysis<sup>34</sup> and estimated the natural direct effect (NDE) and natural indirect effect (NIE) of ancestry over major depression. The NDE represents the effect of the exposure (ancestry) on the outcome (depression) that does not pass through the mediator (SEP, discrimination or violence) and the NIE estimates the effect that passes through the mediator. Therefore, the sum of the NDE and NIE would represent the total effect, and the quotient of dividing the NIE over the total effect would represent the percentage of mediated effect.<sup>35</sup> In our mediation analysis, we adjusted for sex as base confounder, while post confounders (confounders of the mediator-outcome association) changed for each model. In general, we used SEP at 30 years, and maternal age and schooling at birth, as post confounders. For mediation analysis, the main exposure ancestry was dichotomized, having as comparison group the lowest category of African ancestry (0-0.05).

Since in G-computation we cannot test the mediating effect of two variables at the same time, we created a new continuous variable of SEP. We predicted this new SEP variable, using factor analysis; the factors included were achieve schooling, income and assets index. In addition, we did the same for discrimination and violence, using the already mentioned questions.

## Results

We applied the MINI interview to 3576 subjects. Follow-up rate with respect to those subjects who were interviewed in 2012/13 and those who participated in the psychological evaluation was 96.6%. There was no statistical difference between the total individuals followed at 30 years and those with data on mental health (Supplementary table 1).

Table 1 shows that 52% of the subjects included in the present analysis were female, 75% self-reported as white, mean achieved schooling was 11 years, and the median income was 2,200 Brazilian reais. Concerning discrimination, 5.8% reported feeling discriminated because of their race/skin color, 7.4% because of their religion or believes, and 6.9% for been poor or rich. In total, 15.6% of the individuals reported feeling discriminated for at least one of these reasons. Prevalence of major depression was 7.9%. With respect to violence, 6.4% of the subjects were arrested or went to jail, 4.9% were in a fight with physical aggression, 24.7% were mugged or assaulted in the last 10 years, 4.6% reported there house been robbed, and 7.6% reported themselves or a family member as a victim of a violent crime in the last year.

African ancestry was positively associated to the proportion of non-whites subjects and negatively associated with schooling, asset index and income. Moreover, African ancestry was directly associated to discrimination and inversely to the sense of safety. Prevalence of depression was slightly higher among non-whites subjects but with no statistical evidence of a difference ( $p=0.075$ ). However, depression prevalence was higher among females, individuals that felt discriminated, with low socioeconomic status, subjects who reported low sense of safety, and who were victim of a violent crime in the last 12 months (Table 2).

In the crude analysis, prevalence of major depression was positively associated with African ancestry ( $p=0.006$ ). Initially, estimates were adjusted for variables that evaluate discrimination and violence, and estimates for the subjects in the category with the highest proportion of African ancestry reduced by ~11% and the confidence interval included the reference. On the other hand, control for socioeconomic and demographic variables, strongly reduced the magnitude of the associations for the two categories of African ancestry and the confidence intervals included the reference (Table 3).

Using G-computation analysis, we see that SEP mediates 75.7%, of the association between African ancestry and major depression. In addition, perception of discrimination mediated 31.6%. (Figure 1)

In addition, only SEP modified the association between ancestry and major depression ( $p=0.003$ ). In table 4 we see that the association between African ancestry and major depression is only present in the highest tercile of SEP, where people with a higher African ancestry (between 30 and 90%) presented a prevalence of major depression 2.74 times the prevalence of those in the lowest category of African ancestry. ( $PR=2.74$  95%CI [1.06-7.05]). Median of African ancestry was lower in the highest socioeconomic group ( $p<0.001$ ), approximately 5%.

## **Discussion**

We observed an association between genomic ancestry and depression during early adulthood, whereas no association was observed for self-reported skin color. This association was mainly mediated by socioeconomic condition, whereas discrimination explained a lesser amount of the association. Violence did not show to be an important mediator.

In addition, the association between African ancestry and major depression was only present in high socioeconomic contexts, where the median of African ancestry was lower, approximately 5%. People with higher African ancestry had lower SEP, measured as schooling, assets index, or income (table 2), this could explain the association found, people with higher African ancestry in higher SEP could have a lack of sense of belonging to the group, and probably a higher sense of discrimination.



It has been suggested that race/ethnicity might be associated with depression, most of the studies observed that the risk of depression was higher among non-Hispanic whites in the US, but in contexts like Brazil, this is not true, and are other ethnic groups who present higher rates of depression or no association at all.<sup>3, 14</sup> However, this association could be modified by neighborhood or social conditions that make people feel discriminated.<sup>3-7, 9-16, 18</sup> It has been shown that ethnic minorities in different countries present more depressive symptoms.<sup>8, 36</sup> Living in a social environment where you feel as a minority independently of other factors, could predispose you to present depression<sup>13-15</sup>, in addition, inequalities in mental health morbidity between and within ethnic minorities is linked to SEP, and discrimination is an important factor in the casual pathway<sup>17</sup>.

Other studies have found similar results to ours, using different statistical approaches, for example Alegria *et al* found that African Americans, living in neighborhoods with greater affluence of Afro-Caribbeans, have a higher risk of depression compared to non-Latino white residents.<sup>6</sup> Wight *et al*, in a sample of more than 18 000 teenagers in the U.S, found that African American teens living within predominantly Non-Hispanic White areas presented a higher risk for depressive symptoms.<sup>37</sup> On the other hand, another study carried out in Salvador, a Brazilian city with a higher African ancestry than Pelotas, did not observe any association between skin color and major depression. However, perception of racial discrimination was strongly related to depression.<sup>14</sup>

Other studies have found controversial associations; Mair *et al* in a sample from the U.S found that African Americans living in neighborhoods with residents of the same race/ethnicity had higher scores in the Center for Epidemiologic Studies depression scale (CES-D). However, Hispanics living in neighborhoods with residents of the same race/ethnicity presented lower scores, suggesting heterogeneity in the associations of race/ethnic composition and depression.<sup>27</sup> Nonetheless, it is important to mention that in our study we did not explored the neighborhoods composition directly, and that the pathways by which neighborhood characteristics and depression are linked include characteristic that have not been explored in our study<sup>18</sup>.

Discrimination has been reported as a risk factor for the development of depression. Ayalon *et al*<sup>15</sup> and Satana *et al*<sup>14</sup>, reported an increase risk of depression in individuals suffering from discrimination, and the former found that this association was higher in white individuals. We also found an association between discrimination and depression, but we did not find an interaction between ancestry and discrimination, maybe because perception of discrimination is low in individuals with less African ancestry.

Some limitations should be pointed out, violence is a complex term, and in some cases a lifetime process. In this study, we tried to measure some dimensions of violence using a questionnaire, however, other kinds of violence, like domestic, or intimate partner violence were not evaluate. In addition, discrimination is also a complex concept that includes several different types, conditions and scenarios that have not been explored in this research, like age, gender, and sexual orientation discrimination, or even internalized discrimination, intra-group, institutional, and structural discrimination.<sup>19, 21</sup> We evaluated whether the subject had felt discriminated due to the skin color or ethnicity, which is the main dimension of discrimination that would be mediating the relationship between ancestry and depression.

On the other hand, this is the first study to our knowledge to explore pathways leading from ancestry to Major Depression in adulthood, in a middle-income setting. In addition, as previously mentioned self-report of skin color could be a biased measure, our study has the strength of using a quantitative unbiased measurement of ancestry. In addition, we used more than 2.5 million SNPs, from which more than 370 000 were used to measure the genomic ancestry of each individual in this cohort, something only a few studies have accomplish.

In this study we have seen that the association between African ancestry and major depression is mainly mediated by SEP and discrimination. This is in concordance with other researches, and fortifies the idea that the association between ancestry and depression depends on the context were the person lives. Moreover, it would be of great importance, in terms of public health, to be more emphatic in the fight against discrimination.

## **Conclusion**

There is an association between genomic ancestry and major depression during early adulthood. This association is mainly mediated by SEP, but also through the perception of discrimination (race/ethnicity, religion/ believes, social class). In addition, this association is only present in individuals with higher African ancestry with high SEP. Violence is not in the pathway of this association.

## References

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2163-96.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2197-223.
3. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhaes L, et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. *Social science & medicine* 2004; **59**: 1339-53.
4. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *American journal of public health* 2005; **95**: 998-1000.
5. Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, Overpeck MD, Sun W, Giedd JN. Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2004; **158**: 760-5.
6. Alegria M, Molina KM, Chen CN. Neighborhood characteristics and differential risk for depressive and anxiety disorders across racial/ethnic groups in the United States. *Depression and anxiety* 2014; **31**: 27-37.
7. Barnes DM, Keyes KM, Bates LM. Racial differences in depression in the United States: how do subgroup analyses inform a paradox? *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2013; **48**: 1941-9.
8. de Wit MS, Tuinebreijer W, Dekker J, et al. Depressive and anxiety disorders in different ethnic groups. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2008; **43**: 905-12.
9. Caetano R, Cunradi C. Intimate partner violence and depression among Whites, Blacks, and Hispanics. *Annals of Epidemiology*; **13**: 661-5.
10. Kilpatrick DG, Ruggiero KJ, Acierno R, Saunders BE, Resnick HS, Best CL. Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: results from the National Survey of Adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology* 2003; **71**: 692-700.
11. Plichta SB, Falik M. Prevalence of violence and its implications for women's health. *Women's Health Issues* 2001; **11**: 244-58.
12. Beydoun HA, Beydoun MA, Kaufman JS, Lo B, Zonderman AB. Intimate partner violence against adult women and its association with major depressive disorder, depressive symptoms and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Social science & medicine* 2012; **75**: 959-75.
13. Noh S, Kaspar V. Perceived discrimination and depression: moderating effects of coping, acculturation, and ethnic support. *American journal of public health* 2003; **93**: 232-8.
14. Santana V, Almeida-Filho N, Roberts R, Cooper SP. Skin Colour, Perception of Racism and Depression among Adolescents in Urban Brazil. *Child and Adolescent Mental Health* 2007; **12**: 125-31.
15. Ayalon L, Gum AM. The relationships between major lifetime discrimination, everyday discrimination, and mental health in three racial and ethnic groups of older adults. *Aging & Mental Health* 2011; **15**: 587-94.
16. Walsemann K, Bell B, Goosby B. Effect of School Racial Composition on Trajectories of Depressive Symptoms from Adolescence Through Early Adulthood. *Race Soc Probl* 2011; **3**: 131-45.
17. Mangalore R, Knapp M. Income-related inequalities in common mental disorders among ethnic minorities in England. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2012; **47**: 351-9.
18. Blair A, Ross N, Gariepy G, Schmitz N. How do neighborhoods affect depression outcomes? A realist review and a call for the examination of causal pathways. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2014; **49**: 873-87.

19. Bastos JL, Barros AJD, Celeste RK, Paradies Y, Faerstein E. Age, class and race discrimination: their interactions and associations with mental health among Brazilian university students. *Cadernos de saude publica* 2014; **30**: 175-86.
20. Goto JB, Couto PF, Bastos JL. [Systematic review of epidemiological studies on interpersonal discrimination and mental health]. *Cadernos de saude publica* 2013; **29**: 445-59.
21. Bastos JL, Faerstein E. Conceptual and methodological aspects of relations between discrimination and health in epidemiological studies. *Cadernos de saude publica* 2012; **28**: 177-83.
22. Slopen N, Fitzmaurice G, Williams D, Gilman S. Common patterns of violence experiences and depression and anxiety among adolescents. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2012; **47**: 1591-605.
23. Cunradi C, Caetano R, Schafer J. Socioeconomic Predictors of Intimate Partner Violence Among White, Black, and Hispanic Couples in the United States. *Journal of Family Violence* 2002; **17**: 377-89.
24. AZEVEDO VMR, BOUILLON CP. INTERGENERATIONAL SOCIAL MOBILITY IN LATIN AMERICA: A REVIEW OF EXISTING EVIDENCE. *Revista de análisis económico* 2010; **25**: 7-42.
25. Ferreira SG, Veloso FA. Intergenerational Mobility of Wages in Brazil. *Brazilian Review of Econometrics* 2006; **26**: 181-211.
26. Murphy E, Hou L, Maher BS, et al. Race, genetic ancestry and response to antidepressant treatment for major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013; **38**: 2598-606.
27. Mair C, Diez Roux AV, Osypuk TL, Rapp SR, Seeman T, Watson KE. Is neighborhood racial/ethnic composition associated with depressive symptoms? The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Social science & medicine* 2010; **71**: 541-50.
28. Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cadernos de saude publica* 2008; **24 Suppl 3**: S371-80.
29. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. [Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil]. *Revista de saude publica* 2008; **42 Suppl 2**: 7-15.
30. Sichieri R, Benicio MH, Barreto SM, Lima-Costa MF. [The 1982 Pelotas birth cohort]. *Revista de saude publica* 2008; **42 Suppl 2**: 1-2.
31. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome research* 2009; **19**: 1655-64.
32. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000; **22**: 106-15.
33. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC medical research methodology* 2003; **3**: 21.
34. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling* 1986; **7**: 1393-512.
35. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology* 1992; **3**: 143-55.
36. Missinne S, Bracke P. Depressive symptoms among immigrants and ethnic minorities: a population based study in 23 European countries. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2012; **47**: 97-109.
37. Wight RG, Aneshensel CS, Botticello AL, Sepúlveda JE. A multilevel analysis of ethnic variation in depressive symptoms among adolescents in the United States. *Social science & medicine* 2005; **60**: 2073-84.
38. Bastos JL, Faerstein E, Celeste RK, Barros AJD. Explicit discrimination and health: development and psychometric properties of an assessment instrument. *Revista de saude publica* 2012; **46**: 269-78.

**Table 1. Sociodemographic and biological description of the studied sample at birth and 30 years**

	<b>N</b>	<b>Mean/Median (SD/IQR)</b>	<b>Prevalence</b>
Female	1859		51.9%
Skin color white	2455		75.1%
Mother's with 4 or less years of schooling	1147		32.0%
Mother's age at birth	3577	26.0 (6.2)	
Income at 30 years	3402	2200 (1320-3900) <sup>a</sup>	
Years of schooling at 30 years	3555	11.3 (4.1)	
Wealth Index 30 years			
A/B	1859		65.8%
C	849		30.3%
D/E	109		3.9%
Discrimination by race, religion and/or SEP	459		15.6%
Been arrested or going to jail	233		6.4%
Victim of violence since 20 years	901		24.7%
Victim of violence during last year	279		7.6%
Sense of safety	3642	5 (4-6) <sup>a</sup>	
African Ancestry			
0-0.05	1186	0.03 (0.01)	40%
0.05-0.3	1160	0.10 (0.05)	40%
0.3-0.9	599	0.50 (0.16)	20%
Major Depression	282		7.9%

<sup>a</sup> Median and IQR.

SD=Standard Deviation; IQR=Interquartile range

**Table 2. Major depression, African ancestry and sociodemographic characteristic at birth and 30 years of the 1982 Pelotas birth cohort.**

		African Ancestry					Major depression	
		Total N	0-0.5	0.05-0.3	0.3-0.9	p	Prevalence	p
Gender	Male	1717	40.7%	39.4%	19.9%	0.797	4.2%	<0.001
	Female	1858	39.8%	39.3%	20.8%		11.2%	
Skin color	Non-white	813	4.3%	21.0%	74.7%	<0.001	9.2%	0.075
	White	2454	52.5%	45.6%	2.0%		7.3%	
Income Minimum wages at birth	≤1	696	25.6%	37.7%	36.8%	<0.001	10.8%	0.002
	>1-3	1761	38.1%	41.3%	20.6%		7.8%	
	>3-6	692	48.5%	39.9%	11.6%		7.4%	
	>6-10	218	59.1%	35.4%	5.5%		5.5%	
	≥10	191	71.3%	26.6%	2.1%		2.6%	
Maternal age at birth	<20	535	29.8%	47.8%	22.4%	<0.001	9.2%	0.052
	20-29	2048	41.0%	38.9%	20.1%		8.3%	
	≥30	991	44.2%	35.8%	20.0%		6.2%	
Maternal schooling	0-4	1144	31.6%	38.8%	29.6%	<0.001	9.4%	0.003
	5-8	1538	38.1%	42.5%	19.4%		8.0%	
	9-11	395	49.4%	37.0%	13.7%		7.3%	
	≥12	493	62.6%	32.0%	5.4%		4.1%	
Discrimination	No	2478	42.20%	40.10%	17.70%	<0.001	6.7%	<0.001
	Yes	459	29.00%	35.90%	35.10%		14.2%	
Been arrested or going to jail	No	3324	40.50%	39.60%	20.00%	0.061	7.8%	0.634
	Yes	230	36.20%	36.70%	27.10%		8.7%	
Violence victim since 20 years	No	2680	40.00%	39.20%	20.70%	0.748	7.6%	0.31
	Yes	876	40.50%	40.10%	19.40%		8.7%	
Violence victim during last year	No	3292	40.70%	39.00%	20.40%	0.11	7.6%	0.03
	Yes	265	33.80%	45.20%	21.00%		11.3%	
Sense of safety (score)	1-3	374	34.60%	38.50%	26.90%	<0.001	15.0%	<0.001
	4-5	1648	37.60%	41.80%	20.70%		9.8%	
	6-7	1531	44.40%	37.00%	18.60%		4.1%	
Schooling 30 years	0-4	211	28.3%	41.1%	30.6%	<0.001	15.6%	<0.001
	5-8	707	29.3%	42.5%	28.3%		11.3%	
	9-11	1069	35.1%	41.9%	23.0%		6.9%	
	≥12	1568	50.5%	36.0%	13.5%		5.9%	
ABEP 30 years	A/B	1859	47.2%	38.6%	14.2%	<0.001	5.8%	<0.001
	C	849	26.7%	43.5%	29.8%		10.8%	
	D/E	109	17.8%	43.3%	38.9%		15.6%	
Income 30 years tercils	1st Tercil	1131	31.7%	40.5%	27.7%	<0.001	10.0%	<0.001
	2nd Tercil	1121	37.9%	41.4%	20.7%		7.3%	
	3rd Tercil	1150	52.5%	35.5%	12.0%		4.7%	

p-value from chi-squared test for heterogeneity

**Table 3. Crude and Multivariable regression models for Depression and African ancestry**

	African Ancestry			p-value
	0-0.05	0.05-0.3	0.3-0.9	
	<i>Reference</i>	<i>PR (95%CI)</i>	<i>PR (95%CI)</i>	
<b>Crude</b>	1	1.59 (1.19 - 2.11)	1.45 (1.03 - 2.05)	0.006
<b>Model 1</b>	1	1.54 (1.16 - 2.06)	1.28 (0.91 - 1.81)	0.012
<b>Model 2</b>	1	1.48 (1.12 - 1.97)	1.30 (0.92 - 1.83)	0.025
<b>Model 3</b>	1	1.14 (0.81 - 1.62)	0.95 (0.61 - 1.48)	0.549

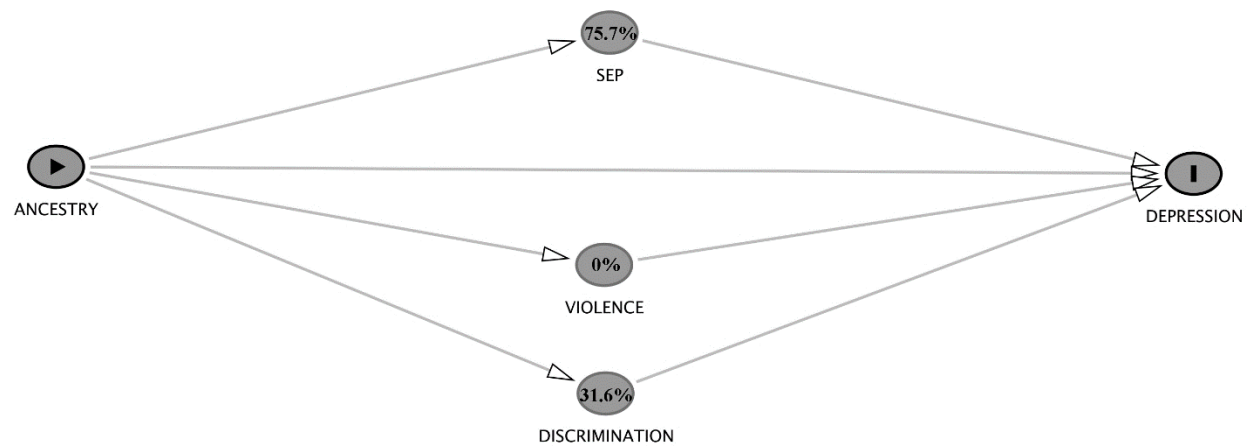
P-values for heterogeneity using wald test. Model 1 adjusted for sex and discrimination. Model 2 adjusted for sex and all violence variables. Model 3 adjusted for sex, schooling, assets index score and income at 30 years.



**Table 4. Multivariable regression models for major depression and African ancestry by tercils of socioeconomic position (SEP)**

	Median of African ancestry [IQR]	African Ancestry	PR	95%CI	p-value
SEP					
1st tercil	0.09 [0.05-0.30]	0-0.05		1	0.291
		0.05-0.3	1.02	(0.63 - 1.68)	
		0.3-0.9	0.74	(0.41 - 1.32)	
2nd tercil	0.07 [0.04-0.18]	0-0.05		1	0.984
		0.05-0.3	1.02	(0.56 - 1.87)	
		0.3-0.9	1.00	(0.48 - 2.08)	
3rd tercil	0.05 [0.03-0.09]	0-0.05		1	0.013
		0.05-0.3	2.04	(0.98 - 4.23)	
		0.3-0.9	2.74	(1.06 - 7.05)	

Multivariable models using major depression as the outcome and African ancestry (continuous) as main exposure, models adjusted for sex. P-value for multiplicative interaction term in a regression model using African ancestry and socioeconomic variable as continuous. CI=Confidence Interval. IQR=Interquartile range.



**Figure 1. Mediating effect of SEP, discrimination and violence in the association between ancestry and major depression.** Model with mediator SEP: adjusted for mother's schooling and age at birth. Model with mediator discrimination: adjusted for SEP at 30 years. Model with mediator violence: adjusted for SEP at 30 years. SEP= Socioeconomic position.

**Supplementary Table 1. Proportion of subjects from the original 1982 cohort with depression data in 2012-13, according to selected characteristics**

	Original cohort (number)	Followed at 30 years (%)	Followed at 30 years with depression data (%)	p-value
Gender				0.167
Male	3037	65.2	96.9	
Female	2876	71.1	96.1	
Income Minimum wages at birth				0.156
≤1	1288	66.1	95.3	
>1-3	2789	70.4	97.0	
>3-6	1091	69.3	95.8	
>6-10	382	61.3	97.3	
≥10	335	60.3	98.0	
Maternal age at birth				0.751
<20	912	58.7	96.0	
20-29	3442	59.5	96.5	
≥30	1559	63.6	96.8	
Maternal schooling				0.768
0-4	1960	68.0	96.2	
5-8	2454	70.5	96.6	
9-11	654	66.1	97.3	
≥12	839	62.8	96.3	

Chi-squared p-value for heterogeneity between those followed at 30 years and those with mental health data

### **“Os determinantes biológicos precoces da depressão em adultos jovens de Pelotas”**

Cada vez é mais comum saber ou conhecer alguém que está sofrendo de depressão. Quem não tem um parente, um amigo ou até um conhecido que vai ao psicólogo ou psiquiatra por um problema dos “nervos” ou porque está passando por uma dificuldade na etapa de vida atual, a qual faz com que a pessoa não possa exercer suas atividades rotineiras.

É provável que essa pessoa esteja passando por um problema que a cada dia é mais comum em âmbito mundial: a depressão. Não confundamos isto com a tristeza, pois é totalmente normal estar triste ou ficar sem ânimo ou chateado por coisas que acontecem no nosso dia-a-dia ou eventos mais estressantes como a morte de alguém querido ou o término de um relacionamento. A depressão é uma doença que tem uma base biológica, mas que tem sido pouco estudada, comparada com outras doenças médicas.

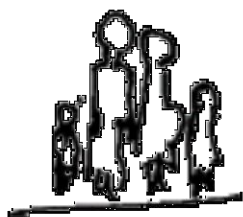
Há evidências científicas que mostram que fatores tão precoces na vida, como o peso ao nascer, podem influenciar o desenvolvimento da criança e, posteriormente, desenvolver quadros depressivos. É por isso que aqui no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) decidimos pesquisar quais são alguns desses fatores que podem influenciar o desenvolvimento desta doença na vida adulta.

Avaliamos a presença de depressão em indivíduos nascidos no ano 1982, na cidade de Pelotas, na idade de 30 anos. Observamos que uma em cada 13 pessoas apresentou um quadro depressivo no momento da avaliação. Além disso, aqueles indivíduos que nasceram com baixo peso, ou nasceram antes do tempo, não tiveram mais risco de desenvolver depressão na vida adulta, mas sim de ter ideias e comportamentos compatíveis com um maior risco de suicídio.

Também se realizou pesquisa sobre descendência europeia ou africana. Isso foi avaliado através de um teste genético, pois poderia estar relacionado com o desenvolvimento de depressão. Assim, vimos que as pessoas, com maior quantidade de ancestrais africanos, tiveram um maior risco de depressão maior na vida adulta, mas só nos estratos socioeconômicos mais altos. Nos estratos mais baixos, foram os de ancestralidade europeia os que tiveram um risco maior de depressão. Porém, poderia ser a discriminação racial, religiosa ou socioeconômica, nestes estratos, o que leva as pessoas a não se sentir parte do entorno onde vivem e terminam apresentando quadros depressivos. Devemos ressaltar que essa discriminação pode vir dos dois lados, tanto nos estratos altos, com mais antepassados africanos, quanto nos estratos mais baixos, com mais antepassados europeus.

# RELATÓRIO DE CAMPO

---



**Universidade Federal de Pelotas**  
**Faculdade de Medicina**  
**Departamento de Medicina-Social**  
**Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**



## **COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982 DE PELOTAS-RS: ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS.**

### **Relatório do Trabalho de Campo**

**Pelotas - RS - Brasil**  
**2012**

## HISTÓRICO DA COORTE 82

Todas as crianças nascidas em 1982 na cidade de Pelotas, cujas mães residiam na zona urbana do município no momento do parto, foram elegíveis para um estudo longitudinal sobre saúde. Entre todas as crianças nascidas vivas, menos de 1% foram perdidas e em menos de 1% dos casos as mães se recusaram a participar do estudo. Ao longo de todos esses anos vários estudos foram conduzidos com os indivíduos deste grupo. No período de outubro de 2004 a agosto de 2005 todos os membros da coorte foram procurados para um novo acompanhamento. O esquema apresentado abaixo descreve os acompanhamentos realizados com a coorte de 1982.

Tabela 1. Descrição dos acompanhamentos da Coorte de 1982.

ANO	ACOMPANHAMENTO
1982	Todas as crianças (estudo perinatal)
1983	1/3 da coorte (nascidos entre os meses de janeiro e abril)
1984	Todas as crianças
1986	Todas as crianças
1997	27% dos setores censitários da cidade
2000	Todos os homens
2001	Os mesmos de 1997
2004-2005	Todas as crianças
2012	Todas as crianças

## ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS

Em 2012, quando os membros da coorte de 82 completariam 30 anos, realizou-se um novo acompanhamento, o qual incluiu todos os indivíduos da coorte. O projeto intitulou-se “Acompanhamento aos 30 anos de idade dos adultos jovens pertencentes à coorte de nascimentos de 1982: Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas. Pelotas, RS” já recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da UFPel (Of.16/12)”.

Neste relatório serão descritas as etapas do estudo, incluindo atividades que antecederam o trabalho de campo, o campo e algumas atividades posteriores ao campo como banco de dados, análises e alguns resultados.

### *Atividades anteriores ao trabalho de campo*

#### *Localização dos participantes*

Para localizar os participantes foram utilizadas algumas estratégias entre elas a atualização de endereços, que ocorreu através do envio de rastreadores (*motoboy*s) aos endereços registrados no último acompanhamento, em 2004. Os participantes, quando localizados, eram informados sobre uma futura visita e recebiam um folder com informações sobre a pesquisa e alguns resultados. Além disso, também foi realizada a divulgação nos meios de comunicação local.

#### *Atualização de endereços e distribuição de folders*

No último acompanhamento em 2004, dados de identificação, como: número e nome do participante, nome da mãe e do pai, endereço e telefone foram registrados para posterior contato. Com essas informações foi gerada uma lista com o nome, endereço e telefone do participante.



Primeiramente, realizaram-se ligações para estes telefones com o objetivo de obter informações atualizadas, porém essa estratégia não foi satisfatória. Então se decidiu enviar rastreadores aos endereços registrados no acompanhamento em 2004. Para essa tarefa foram selecionados quatro *motoboys*, eles deveriam ir ao endereço e obter informações atualizadas do participante.

Quatro meses antes do início do trabalho de campo os rastreadores começaram as buscas. Quando o participante era encontrado ele era informado sobre o novo acompanhamento e recebia um folder com informações sobre a pesquisa, alguns resultados dos acompanhamentos anteriores e contatos. Duas bolsistas ficaram responsáveis pelas estratégias de busca.

Com a lista atualizada dos endereços e telefones foi possível dar início aos agendamentos, que começaram uma semana antes do trabalho de campo.

#### *Divulgação nos meios de comunicação:*

Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da coorte 82 e trazer mais participantes da corte a clínica no Centro de Pesquisas foram divulgadas matérias nas rádios e TVs locais.

#### *Organização e planejamento do acompanhamento da C82 aos 30 anos*

O trabalho de organização e planejamento do acompanhamento dos 30 anos da C82 iniciou em julho de 2011 e contava com a participação de pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós Graduação em Epidemiologia. A equipe fazia reuniões semanais para discutir acerca dos instrumentos de coleta dos dados, as variáveis a serem coletadas e a logística do trabalho de campo.

#### *Testagem dos equipamentos*

No mês de abril de 2012 realizou-se um treinamento com os cinco candidatos a ocupar o posto de técnico do *Three Dimensional Photonic Scanner* (3DPS), com o intuito de selecionar dois desses candidatos para trabalhar no acompanhamento dos 30 anos da coorte de 1982.

O primeiro treinamento teve início com uma apresentação teórica conduzida no turno da manhã pelo doutorando Leonardo Pozza dos Santos, que explicou a origem, a utilidade e o funcionamento do aparelho. Logo após, no período da tarde, deu-se início ao treinamento prático, que teve a participação de dez voluntários para terem suas medidas aferidas no aparelho, que foi manuseado pelos candidatos. Os candidatos tiveram um tempo para conhecer a máquina e entender seu funcionamento e, em seguida, começaram os testes.

A avaliação prática funcionou da seguinte maneira: as medidas obtidas pelo doutorando Leonardo serviram como padrão-ouro e cada candidato fez duas medidas de cada voluntário. Os dois candidatos que tiveram as medidas mais próximas do padrão-ouro foram selecionados para trabalhar no acompanhamento da coorte de 1982.

Uma semana após a avaliação e seleção dos candidatos, houve mais um treinamento com os selecionados, com o intuito de tirar as dúvidas dos mesmos, bem como deixá-los mais acostumados ao manuseio do aparelho.

#### *Confecção de roupas especiais para os equipamentos*

Para a realização dos exames de composição corporal (Bod Pod e Photonic) foi necessária a confecção de roupas justas especiais. Como um dos equipamentos o Bod Pod exigia o uso de roupas e toucas justas e o outro o Photonic não aceitava o uso de roupas de cor preta, decidiu-se por confeccionar bermuda e blusa regata de elastano (tamanhos P, M, G e EXG) na cor cinza, além de touca de borracha tipo natação, um par de protetores de pés em TNT e um roupão descartável em TNT.

#### *Recrutamento de pessoal*

No mês de maio e abril de 2012 ocorreu o recrutamento do pessoal. Os candidatos deveriam entregar o currículo no Centro de Pesquisas em Saúde, estes currículos foram analisados e

selecionados pelas coordenadoras do estudo. Era exigido que o candidato fosse maior de 18 anos, tivesse ensino médio completo e disponibilidade de tempo. Aqueles que preencheram os critérios foram chamados para realizarem os treinamentos de alguns aparelhos, além do treinamento das entrevistas.

#### *Treinamentos, padronização e seleção*

Os treinamentos ocorreram em abril e maio de 2012 e serviam para capacitar o pessoal. Abaixo será descrito com detalhes cada um dos treinamentos.

#### *Treinamento do Questionário Geral*

O treinamento teórico-prático do questionário geral ocorreu entre os dias 23 e 29 de maio de 2012 nos turnos manhã e tarde, sob a responsabilidade dos pesquisadores e doutorandos envolvidos. O treinamento incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) aplicações simuladas entre as próprias candidatas. Participaram deste treinamento os 28 candidatos às seis vagas para entrevista (4), entretenimento (1) e recepção (1) e outras seis pessoas que já estavam selecionadas por terem trabalhado no acompanhamento da C93. Estas participaram com a finalidade de receberem um retreinamento.

Durante o treinamento eram realizadas dramatizações para que o grupo de pesquisadores, supervisora e doutorandos pudessem avaliar o desempenho de cada um. Era sempre ressaltada a importância de recorrer o manual de instruções em casos de dúvidas. A seleção ocorreu simultaneamente ao treinamento, as candidatas eram avaliadas durante as dramatizações considerando a postura, entonação da voz e desenvoltura. Elas ainda foram submetidas a uma prova escrita sobre os conteúdos repassados durante o treinamento. Elas foram classificadas a partir da média calculada com base na nota da avaliação subjetiva e da prova. Foram

consideradas aprovadas aquelas candidatas que obtiveram média igual ou superior a 6,0 e foram selecionadas para o trabalho seguindo a ordem de classificação até serem completas as vagas.

De um total de 28 candidatas nove foram aprovadas e seis selecionadas, ficando as demais na situação de suplência.

#### *Treinamento dos Testes Psicológicos*

Para este trabalho foram selecionadas três psicólogas que já haviam trabalhado no acompanhamento da C93. Com a necessidade de selecionar mais três profissionais foi realizado um treinamento contando com a presença de quatro candidatas, além das três profissionais que já estavam selecionadas para que estas recebessem um retreinamento. O treinamento consistia na capacitação para aplicação de um questionário específico de saúde mental, para a aplicação dos testes psicológicos *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS - que avalia Quociente de Inteligência) e *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.). Das quatro candidatas somente uma atendeu aos requisitos para seleção. O treinamento ocorreu nos dias 1, 2 e 3 de junho de 2012 e era de responsabilidade dos doutorandos Lenice e Christian.

Abaixo é apresentado um quadro com as funções e as vagas para as funções:

<b>FUNÇÃO</b>	<b>NÚMERO DE PESSOAS</b>
Recepção	4
Fluxo área dos questionários	2
Fluxo área dos equipamentos	2
Entrevistadoras	8
Psicólogas	6
Monitora do QFA	2
DXA	2
Bod Pod	2

Photonic	2
Ultrassom de carótida	2
Ultrassom abdominal	3
Espirometria	2
Coleta de sangue	2
Acelerometria	1+ 2 motoboys
VOP	2
Deutério	1
<b>TOTAL</b>	

Quadro1. Funções e vagas para as respectivas funções.

### *Estudo Piloto*

No dia 29 de maio de 2012 foi realizado o estudo piloto. Ele serviu para uma avaliação prévia de toda logística e funcionamento da clínica da coorte de 82, tendo como responsáveis os coordenadores, pesquisadores, supervisora de campo e doutorandos.

Os candidatos aprovados e selecionados para trabalharem no acompanhamento foram divididos em dois grupos para que em um momento servissem de “participantes da coorte” para as entrevistas e exames corporais e, posteriormente, fossem os responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser (adotado desde a chegada da pessoa à clínica), leitura do TCLE, realização dos exames nos equipamentos e dos questionários e, principalmente, ajudou a estimar o tempo gasto para realização de todas as medidas.

### **TRABALHO DE CAMPO**

O trabalho de campo teve início no dia quatro de junho de 2012, no turno da manhã as 8:00 horas, na clínica situada nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. O atendimento era realizado das 8:00 às 14:00 (turno da manhã) e das 14:00 às 20:00 (turno da tarde).

### *Logística da Coorte 82 na Clínica do CPE*

Os participantes eram contatados por telefones e convidados a comparecerem no centro de pesquisas com dia e hora marcada. Havia uma pessoa responsável por fazer estes agendamentos. Inicialmente eram agendados 16 adolescentes por dia, oito em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo testado e foi aumentando gradativamente até chegar a 15 agendamentos por turno de trabalho.

Ao chegar na clínica, a pessoa era atendida na recepção, um ambiente estruturado para essa finalidade. Neste momento, era solicitado um documento para certificação de que se tratava de um participante da coorte de 82. Fazia-se então, a checagem do nome com a planilha de agendamentos. Caso a pessoa não portasse documento perguntava-se o nome completo da mãe e esse era conferido em um banco de dados disponível num dos computadores da recepção. Após a conferência dos dados a pessoa recebia um crachá de identificação que continha o nome e um código de barras com o ID do participante, este crachá deveria ser usado durante todo o tempo de permanência no local. Além de identificar o jovem, o crachá mostrava todos os locais pelos quais o indivíduo deveria passar, garantindo desta forma que todos os questionários fossem respondidos e exames realizados. Após a entrega do crachá, a recepcionista entrava em contato com a responsável pelo fluxo dos questionários, para a mesma disponibilizar uma entrevistadora. Dessa forma a pessoa era encaminhada para a entrevistadora juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – existiam dois tipos de TCLE: do subestudo do deutério e do restante da amostra.

A entrevistadora fazia a leitura do TCLE para a pessoa estar ciente dos procedimentos. Ao final, no caso de participante do sexo feminino, era perguntado sobre gravidez, na confirmação ou suspeita de gravidez a participante não deveria fazer alguns exames. Até a metade do acompanhamento as gestantes só deveriam fazer as entrevistas, no entanto, esta regra foi

alterada, foi decidido pela coordenação que as gestantes fariam além das entrevistas, a medida de ultrassom de carótida, medida de altura, medida de altura sentada e de pressão arterial. No final do TCLE constava uma lista com os procedimentos que seriam realizados ao lado havia um espaço para que o participante marcasse um “X” naqueles itens que estivesse de acordo em fazer. Se a pessoa se recusasse ou relatasse possuir algum impedimento para a realização (critério de exclusão para determinado exame), o doutorando de plantão era chamado para tentar reverter a recusa ou caso contrário assinalar tal ocorrido no crachá. Os seguintes códigos eram utilizados pelos doutorandos:

R = recusa

G = grávida

PG = possível gravidez

CE = critério de exclusão

A = no caso da gestante realizar a altura.

A clínica foi dividida em duas partes, uma para a realização de exames e outra para a aplicação dos questionários. Cada parte era controlada por uma pessoa que portava uma planilha para controle do fluxo dos questionários e dos equipamentos. Dessa forma, após assinatura do TCLE, o indivíduo era conduzido para uma das responsáveis pelo fluxo, esta o encaminhava para as entrevistas ou para os equipamentos conforme disponibilidade.

Nas entrevistas eram aplicados os instrumentos: questionário geral, questionário confidencial, QFA, M.I.N.I. e QI - WAIS. Na parte dos equipamentos eram realizados os seguintes exames: pletismografia (BodPod), densitometria (DXA), avaliação das dimensões corporais (photonics scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, ultrassom abdominal coleta de sangue, antropometria (pregas cutâneas subescapular e tricipital; circunferência da cintura; perímetro

braquial; altura e altura sentado), dinamometria, velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial. A ordem com que os participantes realizavam as etapas (questionários ou equipamentos) era controlada pelas responsáveis pelo fluxo na clínica.

Para as entrevistas eram destinadas sete salas, sendo quatro para os questionários geral e confidencial e três para saúde mental. Havia ainda uma sétima sala destinada ao questionário de frequência alimentar (QFA). O QFA era autoaplicado no computador e supervisionado por uma monitora. Não havia ordem para a realização das entrevistas.

Para a realização dos exames o participante era conduzido pela responsável pelo entretenimento (recreacionista) até um vestiário para trocar sua roupa por aquela apropriada para os exames. Além da roupa era necessário a retirada de qualquer objeto de metal. Todos os pertences dos participantes eram guardados em armários com chaveados, a chave ficava na posse do participante durante todo o seu percurso na clínica.

Dentro de cada sala dos equipamentos havia uma ficha para anotações, denominada “Diário de campo”. Nesta ficha eram anotadas as intercorrências que seriam posteriormente de interesse dos responsáveis e do estudo. Exemplos: na sala do Photonic havia registros no diário de campo sobre discrepâncias na medida da circunferência da cintura além do que era considerado relevante. Na antropometria os registros eram feitos caso a coleta de medidas fosse realizada no braço contrário ao protocolo. No DXA a ocorrência mais comum era em relação a existência de *piercing* em alguma parte do corpo e não poder realizar a medida no corpo inteiro, ou então o adolescente ser obeso ou muito alto de forma que seu corpo ultrapassava os limites da cama do aparelho. Na sala de coleta de sangue havia uma em planilha Excel, para anotação dos coletadores, sobre os casos de desmaio, acesso venoso ruim, pouca amostra sanguínea, etc. Na



sala do ultrassom havia uma ficha técnica própria que a responsável pela coleta tinha que preencher para todos os exames realizados.

O tempo médio que os participantes permaneciam na clínica foi de 3h e 30 min. . No Quadro 2 são apresentadas as médias de tempo gastas em cada estação.

<b>ESTAÇÃO</b>	<b>TEMPO MÉDIO (1º trimestre)</b>	<b>TEMPO MÉDIO</b>	<b>TEMPO MÉDIO</b>
<b>Equipamentos</b>			
BodPod	15 min		
DXA	37 min		
Photonic	45 min		
Ultrassom de carótida	11 min		
Sangue	06 min		
Espirometria 1	31 min		
Espirometria 2	06 min		
Antropometria e pressão	19 min		
<b>Questionários</b>	01 h*		
Geral			
Confidencial			
QFA	14 min		
Testes Psicológicos			

Quadro 2. Tempo médio que os participantes permaneciam na clínica

Antes de deixar a clínica o jovem recebia uma ajuda de custo pela sua participação (R\$50,00) e assinava um recibo do valor. Em algumas situações o jovem solicitava um atestado para comprovar falta na escola, trabalho, cursinho, o qual era prontamente fornecido etc. Esse documento ficava a disposição na recepção e era assinado pela supervisora de campo.

## ***INSTRUMENTOS DE PESQUISA***

### *Questionário geral*

O questionário geral do acompanhamento dos 30 anos era constituído de 587 questões e dividido em 21 blocos que abordavam diversos temas.

BLOCO A – Família e Moradia

BLOCO B - Consultas

BLOCO C – Hospitalização

BLOCO D – Medicamentos

BLOCO E – Saúde da Mulher

BLOCO F – Doença Respiratória

BLOCO G – Fraturas

BLOCO H – Acidentes e violência

BLOCO I – Atividade Física

BLOCO J – Eventos Estressores

BLOCO K – Composição Familiar

BLOCO L – Morbidade dos Pais

BLOCO M - Casamento

BLOCO N - Fumo

BLOCO O – Imagem Corporal

BLOCO P – Segunda Geração

BLOCO Q – Escolaridade

BLOCO R - Trabalho

BLOCO S – Escala Social e Renda

BLOCO T – Alimentação e Álcool

BLOCO U – Saúde Mental

### *Testes Psicológicos*

O questionário denominado M.I.N.I. composto por 75 questões e o WAIS-III (que mede o QI) eram aplicados por psicólogas.

### ***MANUAIS DE INSTRUÇÕES***

Os manuais de instruções do estudo serviam como guia e apoio para os entrevistadores e responsáveis dos equipamentos. Eles eram sempre utilizados nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no computador, quanto para esclarecer sobre os critérios de exclusão de exames, erros dos equipamentos, etc. Exemplares dos mesmos ficavam em cada sala de entrevista.

### *Modificações nas instruções durante o campo*

Durante o trabalho de campo foram realizadas alterações e acréscimos ao manual, devido a situações não previstas durante o campo. Foi elaborada uma errata e anexada ao manual de instruções.

### ***ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS PARTICIPANTES DURANTE O TRABALHO DE CAMPO***

Algumas estratégias de busca foram utilizadas no decorrer do trabalho para àqueles que não haviam sido encontrados/contatados ou que não compareceram na clínica do CPE após contato telefônico (agendamento).

- A partir de 31 de agosto foram enviados rastreadores (motoboys) nos endereços antigos.
- A partir de 24 de agosto foi iniciada a busca online (facebook e google).
- A partir de 24 de outubro foram colocados cartazes em todas as linhas de ônibus e em vários locais da cidade, como universidades, postos de saúde, supermercados, postos de gasolina, etc.
- A partir de 1 de junho foram realizadas chamadas em alguns meios de comunicação com: RBS, TV Nativa no Jornal 12 horas, Radio Cultura e na Radio Pelotense.

### ***ALTERAÇÕES NA EQUIPE NO DECORRER DO TRABALHO DE CAMPO***

No decorrer do campo algumas mudanças foram necessárias. Elas serão apresentadas a seguir:

A equipe da psicologia sofreu algumas alterações durante o campo devido ao número insuficiente de profissionais capacitadas para a função. No início do trabalho de campo, das seis vagas apenas três haviam sido preenchidas, sendo que uma delas pediu dispensa no segundo dia de trabalho. Ficamos com duas profissionais, necessitando de mais quatro para o preenchimento do quadro de funcionários.

Para esta seleção realizou-se um treinamento com quatro candidatas, que ocorreu nos dias 04, 05 e 06 de junho. Ao final tivemos duas selecionadas. Realizou-se ainda outro treinamento, para o preenchimento das duas vagas. Este ocorreu nos dias 13, 14 e 15 de junho com a participação de quatro candidatas. Ao final do treinamento e seleção com duas selecionadas, completou-se o quadro de funcionários.

Somente a partir do dia 18 de junho obteve-se a equipe de psicólogas completa.

- Solicitaram dispensa:
  - Milene (entrevistas) saiu 17/08.
  - Patrícia (espiro) saiu dia 06/09.

- Elisangela (VOP) saiu dia 28/11.

- No dia 01/08 entrou a Liana para substituir Milene, ela começou fazendo digitação por alguns dias e no dia 18/08 começou como entrevistadora. Ela já havia realizado o treinamento anterior ao trabalho de campo e estava na condição de suplente, por isso foi necessário apenas um retreinamento, o qual ocorreu no dia 02/08.
- No dia 06/09 entrou a Analu para substituir a Patrícia. O treinamento para o preenchimento desta vaga ocorreu na semana do dia 03 à 06/09.
- Não foi necessário substituir a Elisangela.
- No mês de novembro foram dispensadas: Ana Laura (psicóloga), a Giméli (psicóloga) e a Cintia (fluxo).
- A partir do início de novembro a clínica passou a funcionar em um turno de 6 horas, sendo um dia pela manhã das 8 às 14 horas e outro pela tarde das 14 às 20 horas. Dessa forma, foram mantidas as equipes que passaram a trabalhar em dias alternados.
- No início de Janeiro ficamos com apenas uma equipe trabalhando de terça à sábado durante as tardes das 14 às 20 horas.
- O trabalho de campo foi finalizado no dia 28 de fevereiro de 2012.

### ***ESTRUTURA DA EQUIPE RESPONSÁVEL***

#### *Estrutura de cargos*

A coordenação geral do Estudo de Coorte de Nascimentos de 1982 em Pelotas, RS é de responsabilidade dos professores Cesar Victora e Fernando Barros. O acompanhamento dos 30 anos foi coordenado pelos professores Bernardo Horta, Helen Gonçalves e Denise Gigante. A supervisão geral e coordenação do trabalho de campo ficaram a cargo das secretárias Juliana Bareno e Fabiana de Souza Pereira contando com a colaboração dos doutorandos, que através de escala realizavam plantões diários.

### *Reuniões de trabalho*

A equipe de pesquisadores, supervisora, colaboradores e doutorandos tinham reuniões semanais ou quinzenais para a discussão de estratégias de logística e busca de jovens, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização do trabalho de campo.

### *Equipe*

Ao longo do trabalho de campo, reuniões com a equipe de trabalho foram realizadas com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura, etc. Em geral, as reuniões eram feitas pela supervisora do trabalho de campo (Fernanda Mendonça).

### *Confraternizações*

Foram promovidas quatro confraternizações com toda a equipe de pesquisa. O objetivo principal desses encontros era manter uma integração entre o grupo em um momento informal. Nesses momentos todos eram informados sobre o andamento do estudo.

### *Controle de qualidade*

Não foi feito controle de qualidade.

### *Banco de dados*

A equipe de Banco de Dados, composta por Cauane Blumenberg (Gerente Geral de Banco de Dados), Janaína Vieira dos Santos Motta (Gerente de Dados da Coorte 1982), Leonardo Pozza dos Santos e Giovanny Vinicius Araújo de França ficou responsável por diversas atividades:

1. Implementação dos blocos no *software* Pendragon visando a coleta de dados;
2. Programação/desenvolvimento de *scripts* para pré-processamento dos dados;
3. Extração dos dados armazenados no servidor de entrevistas;
4. Pré-processamento de dados através dos *scripts* desenvolvidos;
5. Pós-processamento de dados através dos *scripts* desenvolvidos;

6. Tratamento de inconsistências geradas ao longo do campo;
7. Elaboração e entrega dos blocos finais, prontos para análise epidemiológica.

Após a elaboração dos blocos para entrevista em papel, todos foram implementados em um *software* proprietário específico para coleta de dados, chamado Pendragon. Este sistema permitiu a coleta de informações através de *netbooks*. Todas as entrevistas eram armazenadas em um servidor específico.

A programação de *scripts* para pré-/pós-processamento foi feita no ambiente de desenvolvimento do próprio *software* estatístico Stata. Neste mesmo programa foram aplicados os diversos *scripts* para tratamento de dados e também de inconsistências.

### ***ASPECTOS FINANCEIROS***

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo de um dos pesquisadores e do administrador do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. A supervisora de campo informava mensalmente ao administrador o total a ser pago para cada membro da equipe. A equipe de entrevistadoras recebia salários mensais fixos, enquanto que motoboys entre outros recebiam salários de acordo com a produção.

### ***QUESTÕES ÉTICAS***

Alguns participantes da coorte, durante a realização da entrevista/exames ou posteriormente ao seu comparecimento na clínica do CPE, solicitavam atendimento médico com especialista por algum problema de saúde. A demanda era repassada para a supervisora do trabalho de campo a qual entrava em contato com profissionais capazes de indicar local ou profissional ou solucionar o problema. Em alguns casos os pesquisadores também eram comunicados para acelerar o processo. Sempre que possível, os casos eram encaminhados para um atendimento gratuito e de qualidade.

### ANEXO 1. PERGUNTAS UTILIZADAS DOS QUESTIONARIOS GERAIS

#### COORTE DE 1982 - ESTUDO PERINATAL (Aplicado a mãe)

17-19. Idade:      anos

☐ 19 (1)      30-34 (4)

20-24 (2)      35-39 (5)

25-29 (3)      ☐ 40 (6)

20. Estado civil:

vive c/ marido ou comp. (1)

vive s/ marido ou comp. (2)

21-22. Anos de estudo completados com  
sucesso:      anos

23. Renda familiar do casal – SM (salário  
mínimo)

24. Raça: branca (1) negra (2) outra (3)

25. Fumo:

não (1)

1-14 cig/d parte grav (2)

1-14 cig/d toda grav (3)

☐ 15 cig/d parte grav (4)

☐ 15 cig/d toda grav (5)

28-30. Peso pré-gestacional:

31-34. Peso no dia do parto:

35-36. Altura:

37-41. gestações:      paridade:

abortos:

54. Fatores de alto risco gestacional

não (1) diabete (2) toxemia (3) hipert.

arterial (4) aborto, natimorto ou pré-termo  
prévio (5) ameaça de aborto (6) outra (7)

55-56. Idade gestacional:

59-62. Peso de nascimento:

64. Sexo :

65. Tipo de parto:



## COORTE DE 1982 – ESTUDO DE TODA AMOSTRA (1984)

23. Quanto ganham as pessoas que trabalham fora?

1ª pessoa: Cr\$ ( ) salário mínimo  
por ( ) mês (1) ( ) semana (2) ( ) dia (3) ( ) hora (4) ( ) ignorado (999999) ( )  
todo o ano (1) ( ) safrista (2)  
Renda:

PERGUNTAS PARA O CHEFE DA FAMÍLIA- (pessoa que ganha mais entre os diretamente responsáveis pela criança)

24. Qual o tipo de firma onde trabalha? (ign. = 999)

Setor de atividade:

25. Qual o tipo de trabalho (profissão) que faz, ou que fez por último? ( ) ignorado (999)

Ocupação:

26. Qual a sua posição no serviço?

( ) empregado (1) ( ) empregador (2) ( ) autônomo-trabalho regular (3)  
( ) biscoiteiro (4) ( ) aposentado ou encostado (5) ( ) desempregado há mais de um ano (6)  
( ) outro

Posição:

27. Por quanto tempo a criança mamou no peito?

\_\_\_\_\_ meses e \_\_\_\_\_ dias (vá para a perg. 29)

( ) não mamou (97) (vá para a perg. 28)  
( ) ainda mama (98) (vá para a perg. 30) ( ) ignorado (99)

Amamentação:

Duração: \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ dias

39. A criança já baixou em hospital alguma vez?

( ) sim (1) ( ) não (2) ( ) ignorado (9)

40. Em caso positivo, quantas vezes já baixou?

\_\_\_ vezes ( ) não se aplica

51. Quantas doses de vacina a criança já fez? (ver carteira de vacinação ou certificado de campanha)

53. Estado civil atual:

( ) casada (1) ( ) solteira (2) ( ) separada (3) ( ) vive junto (4) ( ) viúva (5) ( ) ignorado (9)

56. Teve alguma gravidez após o parto de 1982?

( ) não (1) ( ) sim (2) ( ) ignorado (9)

Em caso positivo, quando engravidou?

mês: ano:

59. O pai da criança tem algum problema de saúde?

OBSERVAR A CASA

60. Tipo de construção:

( ) tijolos (1) ( ) madeira regular (2) ( ) mista (3) ( ) edifício (4) ( ) maloca (5) ( ) outro

61. Água encanada?

( ) sim, dentro de casa (1) ( ) sim, no terreno (2) ( ) não (3)

62. Como é a patente desta casa?

( ) com descarga (1) ( ) casinha (2) ( ) não tem (3) ( ) outro:

63. Tem os seguintes aparelhos?

Rádio Televisão Geladeira Fogão à gás Fogão à lenha Eletrodomésticos

64. Quantas peças há na casa? (excluir banheiros, corredores, garagem, depósitos)

65. Quantos quartos (peças usadas para dormir) existem na casa?

EXAME ANTROPOMÉTRICO DA CRIANÇA

66. Peso:

67. Altura:

#### COORTE DE 1982 - ESTUDO DE TODA A AMOSTRA (1986)

14. Por quanto tempo \*\*\*\* mamou no seio?

meses e dias (97) nunca mamou (98) ainda mama

38. \*\*\* baixou hospital alguma vez no ano de 1985?

39. Porque baixou hospital?

diarréia/desidratação pneumonia/pontada asma/bronquite acidente

cirurgia

outro motivo:

75. A Sra. já esteve internada por problema dos nervos? (1) não (2) sim

76. Pai (SOCIAL) esteve internado por problema dos nervos? (1) não (2) sim

Tem problema com bebida de álcool? (1) não (2) sim

83. Quanto ganharam no mês passado as pessoas que trabalham fora?
84. A família tem outras fontes de renda como aluguel, mesada, pensão, etc.?
85. O pai (SOCIAL) encontra-se trabalhando no momento?
- (80) sim ( ) não, desempregado há \_ meses (81) aposentado
- (82) encostado (83) estudante (88) não se aplica ( ) outro:

==>AS PERGUNTAS SEGUINTE REFEREM-SE AO TRABALHO ATUAL, OU AO ÚLTIMO TRABALHO DA PESSOA DE MAIOR RENDIMENTO (QUE PODE SER O PAI SOCIAL OU OUTRA PESSOA)

QUEM É ESTA PESSOA?

86. Encontra-se trabalhando no momento?
- (80) sim ( ) não, desempregado há \_ meses (81) aposentado
- (82) encostado (83) estudante (88) não se aplica ( ) outro:
87. Qual o tipo de firma onde ele trabalha?
88. Que tipo de trabalho (profissão) faz?
89. Qual a sua posição no serviço?
- (1) empregado (2) empregador (3) conta própria - estabelecimento próprio
- (4) conta própria regular, sem estabelecimento (5) biscateiro
- (6) parceiro ou meeiro ( ) outro:

==> EXAME ANTROPOMÉTRICO DA CRIANÇA:

103. PESO

104. ESTATURA

## **ESTUDO DA COORTE DE 1982 - ACOMPANHAMENTO 2004-05**

AGORA VOU FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O ÚLTIMO MÊS.

GOSTARIA QUE TU ME RESPONDESSES SIM OU NÃO. (pedir para ficar sozinho/a com ele/a)

No último mês, tu... Ler as opções de pergunta

338. Tiveste dores de cabeça frequentes? (0) Não (1) Sim
339. Tiveste falta de apetite? (0) Não (1) Sim
340. Dormiste mal? (0) Não (1) Sim
341. Tens-te assustado com facilidade? (0) Não (1) Sim
342. Tiveste tremores nas mãos? (0) Não (1) Sim

343. Tens te sentido nervosa(o), tensa(o) ou preocupada(o)? (0) Não (1) Sim
344. Tiveste má digestão? (0) Não (1) Sim
345. Sentiste que as tuas idéias ficam embaralhadas de vez em quando? (0) Não (1) Sim
346. Tens te sentido triste ultimamente? (0) Não (1) Sim
347. Choraste mais do que de costume? (0) Não (1) Sim
348. Conseguiu sentir algum prazer nas tuas atividades diárias? (0) Não (1) Sim
349. Tiveste dificuldade de tomar decisões? (0) Não (1) Sim
350. Achaste que teu trabalho diário é penoso e causa sofrimento? (0) Não (1) Sim
351. Achaste que tinhas um papel útil na vida? (0) Não (1) Sim
352. Perdeste o interesse pelas coisas? (0) Não (1) Sim
353. Te sentiste uma pessoa sem valor? (0) Não (1) Sim
354. Alguma vez pensaste em acabar com a tua vida? (0) Não (1) Sim
355. Te sentiste cansada(o) o tempo todo? (0) Não (1) Sim
356. Sentiste alguma coisa desagradável no estômago? (0) Não (1) Sim
357. Te cansaste com facilidade? (0) Não (1) Sim

## **ESTUDO LONGITUDINAL DOS NASCIDOS EM 1982 Visita aos 30 anos – 2012**

### **AGORA VAMOS FALAR SOBRE ACIDENTES E BRIGAS NO TEU BAIRRO**

137. Tu já foste detido/a ou preso/a pela polícia? (0) Não (1) Sim (2) Está preso/a
144. Desde os teus 20 anos, tu foste assaltado/a? (0) Não (1) Sim
146. Desde <MÊS> do ano passado, tu ou alguém da tua casa foi vítima de um crime violento, ou seja, atacado/a ou assaltado/a? (0) Não (1) Sim
151. Tu te sentes seguro/a no teu dia-a-dia?

1	2	3	4	5	6	7
Não			Mais ou menos		Completamente	

225. Desde <MÊS> do ano passado, te sentiste discriminado/a em algum local ou por alguma pessoa por...
- 225a. Tua cor ou raça? (0) Não (1) Sim (9) IGN
- 225b. Tua religião ou culto? (0) Não (1) Sim (9) IGN
- 225d. Ser pobre ou ser rico/a? (0) Não (1) Sim (9) IGN

### **AGORA VAMOS FALAR SOBRE TEUS ESTUDOS**

440. Atualmente tu estás estudando?

(0) Não

(1) Sim ☐ VÁ PARA PERGUNTA 444

**SE NÃO ESTÁ ESTUDANDO:**

441. **Até que série ou ano tu completaste antes de parar de estudar?**

441a1. \_\_\_\_ série/ano

441a2. \_\_\_\_ semestre(s)

441e. **De quantos anos era este curso?**

441e1 \_\_\_\_ anos

441e2 \_\_\_\_ meses (*limitar a 11 meses*)

441f. **Completaste este curso?** (0) Não (1) Sim

442. **Além desse curso, fizeste algum outro curso... (*ler opções*)?**

	Quantos?	Quantos
442a. <b>Técnico</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 442b (1) Sim	[442a1] ____	[442a2] ____
442b. <b>Tecnólogo/Graduação</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 442c (1) Sim	[442b1] ____	[442b2] ____
442c. <b>Residência/Especialização</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 442d (1) Sim	[442c1] ____	[442c2] ____
442d. <b>Mestrado</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 442e (1) Sim	[442d1] ____	[442d2] ____
442e. <b>Doutorado</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 443 (1) Sim	[442e1] ____	[442e2] ____

**SE ESTÁ ESTUDANDO:**

444. **Em que série ou ano tu estás?**

444a1. \_\_\_\_ série/ano

444a2. \_\_\_\_ semestre(s)

444e. **De quantos anos é este curso?**

444e1 \_\_\_\_ anos

444e2 \_\_\_\_ meses

445. **Além deste curso, fazes ou fizeste algum outro curso... (*ler opções*)?**

	Quantos?	Quantos completaste?	Quantos em
445a. <b>Técnico</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 445b (1) Sim	[445a1] ____	[445a2] ____	[445a3] ____
445b. <b>Tecnólogo/Graduação</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 445c (1) Sim	[445b1] ____	[445b2] ____	[445b3] ____
445c. <b>Residência/Especialização</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 445d (1) Sim	[445c1] ____	[445c2] ____	[445c3] ____
445d. <b>Mestrado</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 445e (1) Sim	[445d1] ____	[445d2] ____	[445d3] ____
445e. <b>Doutorado</b> (0) Não <input type="checkbox"/> VÁ PARA PERGUNTA 446 (1) Sim	[445e1] ____	[445e2] ____	[445e3] ____

**AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE TRABALHO, INDEPENDENTE SE TU ÉS EMPREGADO  
OU TENS UM NEGÓCIO PRÓPRIO. PENSE EM TODAS AS VEZES EM QUE REALIZOU UM  
TRABALHO E FOI REMUNERADO POR ELE, CONSIDERANDO O ÚLTIMO MÊS.**

**450. No último mês, tu trabalhaste sendo pago/a?**

(0) Não

(1) Sim ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 454

(2) Não, porque estava em licença ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 454

(3) Não, porque estava em férias ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 454

*SE TRABALHA, EM LICENÇA E EM FÉRIAS:*

**454. Quanto recebeste no mês passado pelo teu trabalho?**

454a. Em reais? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN; 888888888=NSA]

454b. Em salários mínimos? \_\_\_\_\_. \_\_\_\_ (sem somar o 13<sup>o</sup>/férias)[999=IGN; 888=NSA]

**AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE A RENDA DA TUA CASA**

**476. No mês passado, tu recebeste...**

476a. Seguro-desemprego (0) Não

(1) Sim

476b. Aposentadoria

(0) Não

(1) Sim

476c. Bolsa família

(0) Não

(1) Sim

476d. Auxílio reclusão

(0) Não

(1) Sim

476e. Auxílio acidente

(0) Não

(1) Sim

476f. Auxílio doença

(0) Não

(1) Sim

476g. Salário família

(0) Não

(1) Sim

**476h. Pensão Alimentícia**

(0) Não

(1) Sim

**476i. Pensão**

(0) Não

(1) Sim

**476j. Doações**

(0) Não

(1) Sim

**476k. PIS** (0) Não (1) Sim

**476l. Gás** (0) Não (1) Sim

**476m. Salário maternidade**

(0) Não

(1) Sim

**476n. Benefício por incapacidade, deficiência**

(0) Não

(1) Sim

**476o. Bolsa de estudos (graduação ou mestrado ou doutorado)**

(0) Não

(1) Sim

**476p. Outro**

(0) Não

(1) Sim

*SE “(1) SIM” EM ALGUMA DAS PERGUNTAS ANTERIORES 476a – 476p,  
FAZER AS PRÓXIMAS QUESTÕES. SE “(0) NÃO” EM TODAS AS  
PERGUNTAS ANTERIORES, PREENCHER A 477a E A 477b COM  
88888888=NSA*

**477. No total, quanto recebeste no mês passado (se trabalha: sem contar o que recebeu no teu trabalho)?**

**477a. Em reais?** \_\_\_\_\_ [99999999=IGN; 888888888=NSA]

**477b. Em salários mínimos?** \_\_\_\_\_. \_\_\_\_ (sem somar o 13º/férias)

**478. No mês passado, quantas pessoas que moram contigo receberam algum dinheiro de trabalho ou aposentadoria?**

(0) Nenhuma ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 486

(1) Uma (2) Duas (3) Três

(4) Quatro

(5) Cinco (6) Seis (7) Sete (9) IGN

**AGORA EU VOU TE PERGUNTAR QUEM SÃO ESTAS PESSOAS E QUANTO ELAS GANHARAM NO TOTAL COM TRABALHO OU APOSENTADORIA**

(<1ª PESSOA>)

479. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

479a. Qual renda da <PESSOA 1> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

479b. Qual renda <PESSOA 1> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<2ª PESSOA>)

480. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

480a. Qual renda da <PESSOA 2> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

480b. Qual renda <PESSOA 2> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<3ª PESSOA>)

481. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

481a. Qual renda da <PESSOA 3> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

481b. Qual renda <PESSOA 3> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<4ª PESSOA>)

482. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

482a. Qual renda da <PESSOA 4> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

482b. Qual renda <PESSOA 4> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<5ª PESSOA>)

483. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

483a. Qual renda da <PESSOA 5> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

483b. Qual renda <PESSOA 5> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<6ª PESSOA>)

484. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

484a. Qual renda da <PESSOA 6> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

484b. Qual renda <PESSOA 6> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

(<7ª PESSOA>)

485. Qual o teu parentesco com esta pessoa? \_\_\_\_\_

485a. Qual renda da <PESSOA 7> em reais no último mês? \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

485b. Qual renda <PESSOA 7> em salários mínimos (sem somar o 13º/férias)? \_\_\_\_\_ . \_

**AGORA QUEREMOS SABER SE A FAMÍLIA TEVE OUTRAS FONTES DE RENDA COMO ALUGUEL, PENSÃO OU BOLSAS**

486. No mês passado a tua família teve outra fonte de renda como aluguel, venda de imóvel, seguro de vida ou outra que não foi citada?

(0) Não ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 489

(1) Sim

(8) NSA (mora sozinho) ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 491

(9) IGN ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 489

SE SIM:

487. Quanto que receberam em reais? \$ \_\_\_\_\_ [999999999=IGN]

488. Quanto que receberam em salários mínimos? \_\_\_\_\_ . \_ (sem somar o 13º/férias)

489. No mês passado alguém que mora contigo recebeu algum benefício social como seguro desemprego, aposentadoria, bolsa família, pensão?

(0) Não ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 491

(1) Sim

(8) NSA ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 491

(9) IGN ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 491



*SE SIM:*

490. **Qual/is?**

490a. **Seguro-desemprego**

(0) Não

(1) Sim

490b. **Aposentadoria**

(0) Não

(1) Sim

490c. **Bolsa família**

(0) Não

(1) Sim

490d. **Auxílio reclusão**

(0) Não

(1) Sim

490e. **Auxílio acidente**

(0) Não

(1) Sim

490f. **Auxílio doença**

(0) Não

(1) Sim

490g. **Salário família**

(0) Não

(1) Sim

490h. **Pensão Alimentícia**

(0) Não

(1) Sim

490i. **Pensão**

(0) Não

(1) Sim

490j. **Doações**

(0) Não

(1) Sim

490k. **PIS** (0) Não (1) Sim

490l. **Gás** (0) Não (1) Sim

490m. **Salário maternidade**

(0) Não

(1) Sim

490n. **Benefício por incapacidade, deficiência**

(0) Não

(1) Sim

490o. **Bolsa de estudos (graduação ou mestrado ou doutorado)**

- (0) Não  
(1) Sim

490p. **Outro**

- (0) Não  
(1) Sim

## **AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE COISAS QUE TU POSSAS TER NA TUA CASA**

494. **Vocês têm televisão colorida em casa?**

- (0) Não ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 498*  
(1) Sim

*SE SIM:*

495. **Quantas?** \_\_\_\_\_TV/s [99=IGN]

496. **Alguma televisão é de LED, LCD ou plasma?**

- (0) Não ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 498*  
(1) Sim

*SE SIM:*

496a. **Quantas?** \_\_\_\_\_TV/s [99=IGN]

497. **Vocês têm rádio em casa?**

- (0) Não ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 498*  
(1) Sim

*SE SIM:*

497a. **Quantos?** \_\_\_\_\_rádios [99=IGN]

498. **Vocês têm carro?**

- (0) Não ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 501*  
(1) Sim

*SE SIM:*

499. **Quantos?** \_\_\_\_\_carros [99=IGN]

500. **Tu tens carro próprio?**

- (0) Não  
(1) Sim

501. **Tu tens moto própria?**

- (0) Não  
(1) Sim

502. **Vocês têm aspirador de pó?**

- (0) Não  
(1) Sim

503. **Vocês têm empregada doméstica mensalista?**

- (0) Não ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 505*  
(1) Sim  
(8) NSA ☐ *VÁ PARA A PERGUNTA 505*

*SE SIM:*

504. **Quantas?** \_\_\_\_\_empregada(s) [99=IGN]

505. **Vocês têm máquina de lavar roupa que não seja do tipo tanquinho?**

- (0) Não (1) Sim (8) NSA

506. **Vocês têm DVD?**

- (0) Não  
(1) Sim

**507. Vocês têm aparelho de ar condicionado ou split?**

- (0) Não ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 509  
(1) Sim

*SE SIM:*

**508. Quantos?** \_\_\_\_\_ aparelhos [99=IGN]

**509. Vocês têm vídeo game?**

- (0) Não  
(1) Sim

**510. Vocês têm computador que não seja notebook?**

- (0) Não ☐ VÁ PARA A PERGUNTA 512  
(1) Sim

*SE SIM:*

**511. Quantos?** \_\_\_\_\_ computadores [99=IGN]

**512. Vocês têm notebook?**

- (0) Não ☐ SE A RESPOSTA PARA A PERGUNTA 510 É “(1) SIM” VÁ PARA A PERGUNTA 514. SE A RESPOSTA PARA A PERGUNTA 510 É “(0) NÃO” VÁ PARA A PERGUNTA 515.  
(1) Sim

*SE SIM:*

**513. Quantos?** \_\_\_\_\_ notebooks [99=IGN]

*SE TEM COMPUTADOR OU NOTEBOOK:*

**514. Vocês têm internet disponível 24 horas?**

- (0) Não  
(1) Sim

**515. Vocês têm microondas?**

- (0) Não  
(1) Sim

**516. Vocês têm geladeira?**

- (0) Não  
(1) Sim

**517. Vocês têm freezer separado ou geladeira duplex?**

- (0) Não  
(1) Sim

**518. Quantos banheiros têm na casa?**

\_\_\_\_\_ banheiro/s [00=NENHUM;88=NSA] ☐ SE 00 OU 88, VÁ PARA A PERGUNTA 520

*SE TEM BANHEIRO:*

**519. Quantos banheiros com chuveiro têm na casa?** \_\_\_\_\_ banheiro/s com chuveiro

**520. Quantas peças são utilizadas para dormir?** \_\_\_\_\_ Peças

## ANEXO 2. INSTRUÇÕES AOS AUTORES DE CADA REVISTA UTILIZADA COMO MODELO PARA A FORMATAÇÃO DOS ARTIGOS

Artigo 1: British Journal of Psychiatry

### **Introduction**

The British Journal of Psychiatry (BJPsych) is published monthly by the Royal College of Psychiatrists. The BJPsych publishes original work in all fields of psychiatry. Manuscripts for publication should be submitted online via <http://submit-bjp.rcpsych.org>.

All published articles are peer reviewed. Contributions are accepted for publication on the condition that their substance has not been published or submitted for publication elsewhere, and this includes web-based documents. Authors submitting papers to the BJPsych (serially or otherwise) with a common theme or using data derived from the same sample (or a subset thereof) must send details of all relevant previous publications and simultaneous submissions.

The BJPsych is not responsible for statements made by contributors. Material in the BJPsych does not necessarily reflect the views of the Editor or of the Royal College of Psychiatrists.

Manuscripts accepted for publication are copy-edited to improve readability and to ensure conformity with house style.

### **Online submission**

Manuscripts for publication must be submitted online at <http://submit-bjp.rcpsych.org>. A unique account will be created for each contributor using his or her email address as identification. (Note for contributors with more than one email account: please ensure you use the same email address whenever logging on to the manuscript submission website.) Contributors may track the progress of their submissions at any time via this website. For assistance with online submission, please email [bjp@rcpsych.ac.uk](mailto:bjp@rcpsych.ac.uk) or telephone +44

(0)20 7235 8857. A cover letter should be included with the submission explaining why you consider the submitted article suitable for publication in the BJPsych.

To submit a letter to the Editor, see below.

### **Title and authors**

The title should be brief and relevant. Subtitles should not be used unless they are essential. Titles should not announce the results of articles and, except in editorials, they should not be phrased as questions.

All authors must sign the copyright transfer and publication agreement, which can be downloaded from <http://submit-bjp.rcpsych.org> once a manuscript has been accepted. One of the authors should be designated to receive correspondence and proofs, and the appropriate address indicated. This author must take responsibility for keeping all other named authors informed of the paper's progress. The contribution of each author to the paper must be stated at the end of the article; this information may be published online. Authorship credit should be based only on substantial contribution to: conception and design, or analysis and interpretation of data drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be published.

All three of these conditions must be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. In addition, the corresponding author must ensure that there is no one else who fulfils the criteria but has not been included as an author. Group authorship is permitted but individuals choosing this option will not be cited personally, as only those listed as authors on the title page of the manuscript and (on acceptance for publication) whose signed copyright agreement has been obtained, qualify for author status. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that authorship is agreed among the study's workers, contributors of additional data and other interested parties, before submission of the manuscript.

The names of the authors should appear on the title page in the form that is wished for publication, and the names, degrees, affiliations and full addresses at the time the work described in the paper was carried out should be given at the end of the paper.

### **Involvement of professional writers**

If a professional medical writer has been employed in connection with the work, this must be stated clearly and the writer named in the Acknowledgements section. Their contact details must be supplied, and they will be required to submit a disclosure form. Details of the disclosure may be included in the published work at the Editor's discretion.

### **Declaration of interest**

All submissions to the BJPsych (including editorials and letters to the Editor) require a declaration of interest. This should list fees and grants from, employment by, consultancy for, shared ownership in, or any close relationship with, at any time over the preceding 36 months, any organisation whose interests may be affected by the publication of the paper. It should also list any non-financial associations or interests (personal, professional, political, institutional, religious, or other) that a reasonable reader would want to know about in relation to the submitted work. This pertains to all the authors of the study, their spouses or partners and their children (aged under 18). We recommend use of the disclosure form developed by the International Committee of Medical Journal Editors for this purpose.

### **Research ethics**

The BJPsych supports and expects all authors to follow the World Medical Association's Declaration of Helsinki regarding the ethics of research involving human participants. Assessors for the journal are required to consider the ethics of each submitted work. To facilitate this, every research article submitted to the BJPsych must include a statement that the investigators obtained ethical approval for the study (or an explanation of why ethical approval was not needed), including the name of the ethics committee(s) or

review board(s), any allocated reference number of the approval(s) and a statement concerning the participants' informed consent.

### **Publication ethics**

Authors are expected to be aware of and comply with best practice in publication ethics, including (but not restricted to) avoiding multiple submission, plagiarism and manipulation of figures/data. Any concerns in this regard must be brought to the attention of the Editor. The procedures recommended by the Committee on Publication Ethics will be followed in investigating allegations of misconduct. If conclusive evidence of misconduct is found, the BJPsych undertakes to publish a correction or retraction as necessary to correct the scientific record.

### **Structure of manuscripts**

#### **Papers**

A structured abstract of up to 150 words should be given at the beginning of the article, incorporating the following headings: Background; Aims; Method; Results; Conclusions; Declaration of interest. The abstract is a crucial part of the paper and authors are urged to devote some care to ensuring that all the important findings are included within the word limit.

Introductions should normally be no more than one paragraph; longer ones may be allowed for new and unusual subjects. This should be followed by Method, Results and Discussion sections. The Discussion should always include limitations of the paper to ensure balance. Use of subheadings is encouraged, particularly in Discussion sections. A separate Conclusions section is not required.

The article should normally be between 3000 and 5000 words in length (excluding references, tables and figure legends) and normally would not include more than 25 essential references beyond those describing statistical procedures, psychometric instruments and diagnostic guidelines used in the study. All large tables (exceeding half a journal page) will be published only in the online version of the

BJPsych (see Online data supplements, below). Authors are encouraged to present key data within smaller tables for print publication. This applies also to review articles and short reports.

### **Review articles**

Review articles should be structured in the same way as regular papers, but the length of these may vary considerably, as will the number of references. Systematic reviews are preferred and narrative reviews will be published only under exceptional circumstances. Reviews done for the Cochrane Collaboration, the National Institute for Health and Clinical Excellence and other groups likely to be published, or already published, elsewhere, should be submitted with the latest version of the parent review and its status so that an informed decision can be made about the added value of the submitted paper.

### **References**

Authors are responsible for checking all references for accuracy and relevance in advance of submission. Reference lists not in the correct style will be returned to the author for correction. References should be numbered in the order that they appear in the text and listed at the end of the article using the Vancouver style (see below), in which the names and initials of all authors are given after the appropriate reference number. If there are more than six authors, the first six should be named, followed by 'et al'.

The authors' names are followed by the full title of the article; the journal title abbreviated (in italics) according to the style of Index Medicus; the year of publication; the volume number (in bold type); and the first and last page numbers. References to book or book chapters should give the titles of the book (and the chapter if selected), names of any authors, name of publisher, names of any editors, and year. Examples are shown below.

1 Kapusta ND, Etzersdorfer E, Krall C, Sonneck G. Firearm legislation reform in the European Union: impact on firearm availability, firearm suicide and homicide rates in Austria. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 253-7.



- 2 Thornicroft GJ. Shunned: Discrimination Against People with Mental Illness. Oxford University Press, 2006.
- 3 Casey P. Alternatives to abortion and hard cases. In Swimming Against the Tide; Feminist Dissent on the Issue of Abortion (ed AB Kennedy): 86-95. Open Air Books, 1997.
- 4 Lancet. Burnished or burnt out: the delights and dangers of working in health (editorial). Lancet 1994; 344: 1583-4.
- 5 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). PhRMA Guiding Principles on Direct to Consumer Advertisements About Prescription Medications. PhRMA, 2005. <http://www.phrma.org/publications/policy//2005-08-02.1194.pdf>
- 6 Soni SD, Mallik A, Mbatia J, Shrimankar J. Late paraphrenia (letter). Br J Psychiatry 1988; 152: 719-20.
- 7 Viding E, Frick P, Plomin R. Aetiology of the relationship between callous-unemotional traits and conduct problems in childhood. Br J Psychiatry 2007; 190 (suppl 49): s33-8.

Personal communications need written authorisation (email is acceptable); they should not be included in the reference list. Unpublished doctoral theses may be cited (please state department or faculty, university and degree). No other citation of unpublished work, including unpublished conference presentations, is permissible.

## **Tables**

Tables should be numbered and have an appropriate heading. The tables should be mentioned in the text but must not duplicate information. The heading of the table, together with any footnotes or comments, should be self-explanatory. The desired position of the table in the manuscript should be indicated. Do not tabulate lists, which should be incorporated into the text, where, if necessary, they may be displayed.

Authors must obtain permission from the original publisher if they intend to use tables from other sources, and due acknowledgement should be made in a footnote to the table.

## **Figures**

Figures should be clearly numbered and include an explanatory legend. Avoid cluttering figures with explanatory text, which is better incorporated succinctly in the legend. 3-D effects should generally be avoided. Lettering should be parallel to the axes. Units must be clearly indicated and should be presented in the form quantity (unit) (note: 'litre' should be spelled out in full unless modified to ml, dl, etc.). All figures should be mentioned in the text and the desired position of the figure in the manuscript should be indicated.

Authors must obtain permission from the original publisher if they intend to use figures from other sources, and due acknowledgement should be made in the legend.

Colour figures may be reproduced if authors are able to cover the costs.

## **Statistics**

Methods of statistical analysis should be described in language that is comprehensible to the numerate psychiatrist as well as the medical statistician. Particular attention should be paid to clear description of study designs and objectives, and evidence that the statistical procedures used were both appropriate for the hypotheses tested and correctly interpreted. The statistical analyses should be planned before data are collected and full explanations given for any post hoc analyses carried out. The value of test statistics used (e.g. t, F-ratio) should be given as well as their significance levels so that their derivation can be understood. Standard deviations and errors should not be reported as  $\pm$  but should be specified and referred to in parentheses.

Trends should not be reported unless they have been supported by appropriate statistical analyses for trends.

The use of percentages to report results from small samples is discouraged, other than where this facilitates comparisons. The number of decimal places to which numbers are given should reflect the accuracy of the determination, and estimates of error should be given for statistics.

A brief and useful introduction to the place of confidence intervals is given by Gardner & Altman (1990, *Br J Psychiatry*, 156, 472-4). Use of these is encouraged but not mandatory.

Authors are encouraged to include estimates of statistical power where appropriate. To report a difference as being statistically significant is generally insufficient, and comment should be made about the magnitude and direction of change.

### **Systematic reviews and meta-analyses**

Reports of systematic reviews or meta-analyses of evaluations studies, including randomised controlled trials, must follow the PRISMA guidelines; meta-analyses of observational studies must adhere to the MOOSE guidelines.

### **General**

#### **House style**

For further guidance, authors may refer to the Royal College of Psychiatrists' house style guide.

#### **Access to data**

If the study includes original data, at least one author must confirm that he or she had full access to all the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. We strongly encourage authors to make their source data publicly available.

#### **Online data supplements**

Material related to a paper but unsuitable for publication in the printed journal (e.g. large tables) may be published as a data supplement in the online BJPsych at the Editor's discretion. For very large volumes of material, charges may apply.

### **Abbreviations, units and footnotes**

All abbreviations must be spelt out on first usage and only widely recognised abbreviations will be permitted. The generic names of drugs should be used.

Generally, International System of Units (SI) units should be used; where they are not, the SI equivalent should be included in parentheses. Units should not use indices: i.e. report g/ml, not gml<sup>-1</sup>.

The use of notes separate to the text should generally be avoided, whether they be footnotes or a separate section at the end of a paper. A footnote to the first page may, however, be included to give some general information concerning the paper.

### **Materials, equipment and software**

The source of any compounds not yet available on general prescription should be indicated. The version number (or release date) and manufacturer of software used, and the platform on which it is operated (PC, Mac, UNIX etc.), should be stated. The manufacturer, manufacturer's location and product identification should be included when describing equipment central to a study (e.g. scanning equipment used in an imaging study).

### **Proofs**

A proof will be sent to the corresponding author of an article. Offprints, which are prepared at the same time as the BJPsych is printed, should be ordered when the proof is returned to the Editor. Offprints are despatched up to 6 weeks after publication.

### **Copyright**

On acceptance of the paper for publication, we will require all authors to assign copyright to the Royal College of Psychiatrists. You retain the right to use the article (provided you acknowledge the published original in standard bibliographic citation form) in the following ways, as long as you do not sell it (or give it away) in ways that would conflict directly with our business interests. You are free to use the article for teaching purposes within your own institution or, in whole or in part, as the basis of your own further publications or spoken presentations. In addition, you retain the right to provide a copy of the manuscript to a public archive (such as an institutional repository or PubMed Central) for public release no sooner than 12 months after publication in the British Journal of Psychiatry (or from the date of publication, if the open access option is chosen, see below). Only the final peer-reviewed manuscript as accepted for publication (not earlier versions, or the final copy-edited version) may be deposited in this way. Any such manuscripts must contain the following wording on the first page: "This is an author-produced electronic version of an article accepted for publication in the British Journal of Psychiatry. The definitive publisher-authenticated version is available online at <http://bjp.rcpsych.org>." If your funding body has a policy regarding PubMed Central deposit, our compliance guidelines are published here.

## **INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright licence to publish form online

All manuscripts must be submitted online. Once you have prepared your manuscript according to the instructions below please visit the online submission web site. Instructions on submitting your manuscript online can be viewed here.

The International Journal of Epidemiology is produced six times a year and publishes original work, reviews, articles of interest and letters in the fields of research and teaching epidemiology.

All submissions must be in the English language.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to the International Epidemiological Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. As part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press as the Publisher.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles

Articles are accepted for publication on condition that they are contributed solely to the International Journal of Epidemiology. The editors cannot enter into correspondence about papers considered unsuitable for publication and their decision is final. Neither the editors nor the publishers accept responsibility for the views and statements of authors expressed in their contributions.

Manuscripts should be prepared in the Vancouver Style (e.g. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 614-622) and submitted online here. They should not normally exceed 3000 words but review articles may be twice this length. Letters intended for publication should be marked 'For Publication'. Books and monographs for review should also be sent to the Editors-in-Chief.

Manuscripts should be double spaced with margins of 2.5cm. All pages should be numbered. Numbers followed by a unit should be written as figures as should all numbers above nine. Figures should not be used to start a sentence and those between 999 and 9999 should not be separated by spaces or commas while those over 10 000 should have a space after the thousand. Per cent should be written as % throughout. Full points should not be used after initials or contractions: J Jones, FRCS, 17 g, dl, Dr, etc. All measures should be reported in SI units followed, in the text, by traditional units in parentheses. For general guidance on the International System of Units and useful conversion factors, see *Conventional Units - International Units* ([http://www.globalrph.com/conv\\_si.htm](http://www.globalrph.com/conv_si.htm)). There are two exceptions: blood pressure should be expressed in mm Hg and haemoglobin as g/dl.

If the data are appropriate, age grouping should be mid-decade to mid-decade or in five-year age groups (e.g. 35-44 or 35-39, 40-44, etc, but not 20-29, 30-39 or other groupings).

## **TITLES**

Titles should be short and specific. Subtitles may be used to amplify the main title.

## **AFFILIATIONS**

The affiliations of each author must be given. If an author's present affiliation is different from that under which the work was done, both should be given.

## **SUMMARY**

The summary should be no more than 250 words and consist of four sections labelled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe the problem addressed, how the study was performed, the salient results and what conclusions can be made from the results. Three to ten keywords should be added to the end of the Summary.

## **FUNDING**

The following rules should be followed:

The sentence should begin: 'This work was supported by ...'

The full official funding agency name should be given, i.e. 'the National Cancer Institute at the National Institutes of Health' or simply 'National Institutes of Health' not 'NCI' (one of the 27 subinstitutions) or 'NCI at NIH' - see the full RIN-approved list of UK funding agencies for details

Grant numbers should be complete and accurate and provided in brackets as follows: '[grant number ABX CDXXXXXXX]'

Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers ABX CDXXXXXXX, EFX GHXXXXXXX]'

Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)

Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'.

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [P50 CA098252 and CA118790 to R.B.S.R.] and the Alcohol & Education Research Council [HFY GR667789].



Oxford Journals will deposit all NIH-funded articles in PubMed Central. See Depositing articles in repositories – information for authors for details. Authors must ensure that manuscripts are clearly indicated as NIH-funded using the guidelines above. Requests for papers to be deposited should be sent to [openaccess@oup.com](mailto:openaccess@oup.com)

## **REFERENCES**

Authors are responsible for the accuracy and completeness of reference lists. References in Vancouver Style should be in the order they appear in the text and numbered accordingly. These numbers should be inserted in superscript whenever a reference is cited (...confirmed by other studies. 23). Numbered references should appear at the end of the article and should consist of the surnames and initials of all authors when six or less, when seven or more list just three and add et al., title of article, name of journal abbreviated according to Index Medicus style, year, volume, first and last page numbers,

e.g. Steck N, Junker C, Maessen M, Reisch T, Zwahlen M, Egger M. Suicide assisted by right-to-die associations: a population based cohort study. *Int J Epidemiol* 2014;431:614-622.

Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher, and the year. 'Unpublished Observations', 'Personal Communications' and submitted manuscripts may not be used as references but should appear in the text. Manuscripts in press may be cited in the references and details added on proof if possible.

## **ABBREVIATIONS**

Words to be abbreviated should be spelt out in full the first time they appear in the text with the abbreviations in brackets. Thereafter the abbreviation should be used.

## **TABLES**

Tables should be numbered consecutively in arabic numerals and should be kept separate from the text. Particular care should be taken to make tables self-explanatory with adequate headings and footnotes. The position of each table in the text should be indicated (Table 1 here).

## **FIGURES**

Illustrations should be numbered, given suitable legends. They should be kept separate from the text.

Colour illustrations can be reproduced if there is sufficient scientific merit in doing so. Authors will be expected to pay for the cost of colour origination in the print version of the Journal (£350/figure). Alternatively, black and white figures can appear in the printed version of an article with colour versions appearing online (for which there is no charge). Please state your preferred option (i.e. agreement to pay £350/figure for print and online colour or preference for online-only colour with no charge) upon submission via the online submission system.

Please ensure that the prepared electronic image files print at a legible size and are of a high quality for publication. For useful information on preparing your figures for publication, go to <http://cpc.cadmus.com/da>. You can also see our figure guidelines.

## **APPENDICES**

As a general rule, material of this nature should be incorporated in the text but separate sections can be published after the main text.

## **SPECIAL NOTES FOR STATISTICAL PAPERS**

The correct preparation of statistical manuscripts is particularly important and the precise nature and position of each symbol must be clear. Complex formulae should be drawn out on a separate sheet and attached to the text at the appropriate place. In general, distinction should be made between: capitals and small letters; ordinary and bold-faced letters; certain greek letters and similar roman letters; subscripts, superscripts and 'ordinary' symbols.

Bold-faced symbols should be underlined with a wiggly line in pencil. Statistical symbols are automatically set in italics and need not be underlined except to prevent ambiguity, e.g. when an isolated letter, such as *a*, occurs in the text. Symbols should not be used to start a sentence.

## **LANGUAGE EDITING**

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about one such service please [click here](#). There are other specialist language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

## **COPY EDITING**

All accepted manuscripts are subject to copy editing.

## **PROOFS**

The first author will receive a pdf proof of the article. Proof correction must not be used as an opportunity to revise the paper. Any essential changes should take up the same amount of space if possible. Alterations, other than corrections of printer's errors, are expensive and may be charged to authors. Corrections should be returned within in 3 days to guarantee inclusion.

It is particularly important to read reference lists at the proof stage in case any omissions/errors have been found and noted during copy editing.

The Editors reserve the right to make minor grammatical and other changes at any stage before publication. These are sometimes necessary to make the paper conform to the general style of the Journal.

## **OFFPRINTS**

Offprints may be purchased using the Oxford Journals Author Services site. Orders from the UK will be subject to a 20% VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

## **SUPPLEMENTARY DATA**

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed Methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour). All text and figures must be provided in suitable electronic formats (for instructions for the preparation of Supplementary Data please go to [here](#)).

All material to be considered as Supplementary Data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary Data upon submission. Also ensure that the Supplementary Data is referred to in the main manuscript where necessary.