

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



TESE DE DOUTORADO

**Religiosidade, Espiritualidade, Desfechos Clínicos e  
Marcadores Biológicos na Depressão**

Bruno Paz Mosqueiro

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck

Porto Alegre, 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



TESE DE DOUTORADO

## **Religiosidade, Espiritualidade, Desfechos Clínicos e Marcadores Biológicos na Depressão**

Autor: Bruno Paz Mosqueiro

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

Porto Alegre, 2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Paz Mosqueiro, Bruno  
Religiosidade, Espiritualidade, Desfechos Clínicos  
e Marcadores Biológicos na Depressão / Bruno Paz  
Mosqueiro. -- 2020.  
154 f.  
Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Depressão. 2. Religiosidade. 3. Espiritualidade.  
4. BDNF. 5. Mediadores. I. Pio de Almeida Fleck,  
Marcelo, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, à esposa Letícia, pelo apoio, compreensão e estímulo ao longo dos últimos anos, e ao Guilherme que nos último 16 meses tem sido uma das melhores presenças, fonte de amorosidade, aprendizado e sentido, desde sua chegada. Agradeço à família pelo apoio e cuidados, meus pais Jairo e Amália, meus irmãos Otávio e Mariana, sobrinhos Pedro, Manoela e Gustavo, avó Doroti e tia Clara, Edna e César. Em especial uma lembrança a tia avó Nota, a Herta e avó Helena que nos deixaram saudades desde suas partidas.

Dedico agradecimento particular ao Professor Marcelo Fleck, pela orientação, ensino, e exemplo de conduta ética e profissional na prática clínica e pesquisa e também ao grupo de pesquisa, colegas e amigos dos últimos anos, Marco Antônio Caldieraro, Mateus Messinger, Felipe Bauer, Felipe Schuch, Fernanda Monteiro, entre outros, além dos queridos bolsistas de iniciação científica Mariana Uequet, William Barcelos e Gabriela Possebon.

A busca de aprendizado e crescimento na psiquiatria muito se devem à inspiração e convivência com queridos e dedicados professores. Lembro de forma especial o aprendizado no Hospital de Clínicas em Porto Alegre com os professores Márcia Kauer Santanna, Flávio Kapczinski, Maurício Kunz, Cláudio Osório, Gisele Manfro, Clarissa Gama, Félix Kessler, Flávio Pechanski e com a professora Neusa Sica da Rocha, pela dedicação, orientações e estímulo desde o início dos primeiros projetos de pesquisa sobre Psiquiatria e Espiritualidade.

Pelos estímulos, parcerias e aprendizado na área de Psiquiatria e Espiritualidade dedico agradecimento especial aos colegas e amigos Alexander Moreira Almeida e Anahy Fonseca pelo exemplo, dedicação e ensinamentos nos últimos anos, além dos colegas Marianna Costa, Lucianne Valdivia, Leandro Pizutti, Emanuel Burck dos Santos, César Geremia, Letícia Alminhana, Milena Bubols, Lorena Caleffi, Simone Hauck, Sérgio Lopes, Angélica Salatino, Victor Hugo, Eno Filho e Rafaela Zandavalli, Fabrício Oliveira, Alexandre de Rezende Pinto, David Rosmarin e professor John Peteet pelas contribuições e projetos, entre tantos outros.

Ao longo do caminho encontramos e estreitamos laços com muitos. Agradeço aos atuais colegas de trabalho do CAPS AD III GHC, em especial, Vauto Alves Mendes Filho, Vanessa Braga, Anelise Kirst da Silva, Letícia Abruzzi Ghiggi, Patrícia Martini, Marciane Diel, representando tantos outros na convivência diária e aprendizado, e a todos residentes do Programa de Residência em Psiquiatria e Residência Multiprofissional do GHC com quem tenho tido a oportunidade de aprender e crescer nos últimos anos, com abraço especial ao Ian Natasche, Ana Paula Fagundes, Ananda Pires, Patrícia Stumpf, Bruna Botter, Iron Giacomelli, Amanda Ely, Angélica Pelizzaro, Thais Saraiva, pela proximidade e parcerias mais recentes.

Dedico um agradecimento aos amigos de perto ou de longe, sempre próximos em sentimento e contentes com os progressos, incluindo Antônio e Liamara Nascimento, Roberto e Cláudia Scholl, Maria Cláudia e Ricardo Rodrigues, Edson Cardozo, Gabriel Salum, Beth Barbieri, e em especial a Tiane Salum, Rodrigo Figueira, Mariana Póvoa, Juliana Farias, pelo carinho, trabalho, parcerias e suporte e Lise Vogt Flores e Rodrigo Dufau pela amizade incondicional, inspiração e apoio.

*“Truly, it is in the darkness that one finds this light, so when we are in sorrow and distress, then this light is nearest of all to us”*  
**(Eckhart, 1327)**

*“I do not know what I may appear to the world, but to myself I seem to have been only like a boy playing on the seashore, and diverting myself in now and then finding a smoother pebble or a prettier shell than ordinary, whilst the great ocean of truth lay all undiscovered before me”.*  
**(Isaac Newton, 1643-1747)**

## SUMÁRIO

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Abreviaturas e siglas</b>                           | <b>8</b>  |
| <b>Resumo</b>                                          | <b>9</b>  |
| <b>Abstract</b>                                        | <b>11</b> |
| <b>1. APRESENTAÇÃO</b>                                 | <b>13</b> |
| <b>2. BASE CONCEITUAL E REVISÃO DA LITERATURA</b>      |           |
| <b>2.1. Depressão</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>2.2. Religiosidade, Espiritualidade e Depressão</b> | <b>22</b> |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                                    | <b>30</b> |
| <b>4. HIPÓTESES</b>                                    | <b>31</b> |
| <b>5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b>                         | <b>32</b> |
| <b>6. ARTIGO #1</b>                                    | <b>33</b> |
| <b>7. ARTIGO #2</b>                                    | <b>54</b> |
| <b>8. ARTIGO #3</b>                                    | <b>55</b> |
| <b>9. ARTIGO #4</b>                                    | <b>56</b> |
| <b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                        | <b>57</b> |
| <b>11. REFERENCIAS</b>                                 | <b>60</b> |
| <b>12. ANEXOS</b>                                      | <b>71</b> |

## ABREVIATURAS E SIGLAS

TDM - transtorno depressivo maior.

BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor*).

R/E – religiosidade/espiritualidade.

OR - religiosidade organizacional (*organizational religiosity*).

NOR - religiosidade não-organizacional (*non-organizational religiosity*).

RI – religiosidade Intrínseca.

HIR – religiosidade intrínseca alta (*high intrinsic religiosity*).

LIR – religiosidade intrínseca baixa (*low intrinsic religiosity*).

DUREL – Escala de Religiosidade da Universidade de Duke (*Duke University Religion Index*).

ER – Escala de Resiliência (*Resilience Scale*).

RS – Resilience Scale.

HAM-D – escala de depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*).

MSM - método de estadiamento de depressão Maudsley (*Maudsley Staging Method*).

CGI – Escala Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impression Scale*).

CIRS - Índice de Comorbidades Clínicas (*Cumulative Illness Rating Scale*).

BPRS – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatry Rating Scale*).

WHOQOL-SRPB – escala para avaliação da religiosidade, espiritualidade, crenças pessoais e qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde, versão abreviada (*World Health Organization Quality of Life Religiousness, Spirituality and Personal Beliefs instrument*).

MOS – Escala de Suporte Social MOS (*Medical Outcomes Study's Social Support Scale*).

mgm - software ligado a análise estatística de redes através da linguagem e plataforma R (*Mixed Graphical Models*).



## RESUMO

A depressão representa um transtorno mental de grande prevalência e impacto para saúde pública. Pacientes com quadros depressivos em atendimento terciário apresentam em geral quadros com sintomatologia mais grave, com maior recorrência, menor chance de remissão dos sintomas e maior risco de suicídio. Sendo assim, o entendimento de fatores capazes de melhorar o prognóstico e tratamentos, em especial nos pacientes com maior gravidade e riscos, constitui importante questão de pesquisa para psiquiatria e saúde mental.

A religiosidade e espiritualidade (R/E), por sua vez, têm sido consideradas como importantes fatores na avaliação e tratamento de pacientes com depressão. No Brasil, por exemplo, boa parte dos pacientes consideram a religiosidade como algo muito importante em suas vidas e muitos pacientes desejam abordar tais fatores em seus atendimentos de saúde. Evidências científicas reforçam que em geral pacientes com maior R/E possuem menor risco de suicídio, maior recuperação de sintomas depressivos e menor incidência de depressão em estudos prospectivos. Por outro lado, o entendimento dos mecanismos através dos quais a R/E exerce seus efeitos sobre desfechos clínicos na depressão segue como relevante fator a ser compreendido pela pesquisa em saúde mental.

O objetivo da presente tese é avaliar em pacientes com depressão atendidos na internação e ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a relevância e impacto da R/E na depressão sobre diferentes perspectivas: (1) avaliação da percepção e importância do tema pelos pacientes; (2) entendimento das relações entre diversas dimensões da R/E, fatores positivos (e.g. resiliência, suporte social) e sintomas depressivos; (3) impacto da R/E no risco de suicídio e remissão de sintomas depressivos em 6 meses de tratamento; e (4) correlação da R/E com marcadores biológicos em pacientes com depressão internados.

Os resultados apresentados nos estudos demonstram que a maior parte dos pacientes apresenta interesse sobre religiosidade e espiritualidade (82,1%), embora a maioria (63,1%) nunca tenha sido questionados em seus atendimentos de saúde sobre o tema. Além do mais, 68.3% dos pacientes gostariam de participar em uma psicoterapia integrada a espiritualidade no seu tratamento para depressão. Fatores positivos como resiliência, propósito, esperança, fé, foram identificados como possíveis mediadores de efeitos positivos da R/E em análise de rede de pacientes com depressão. Em seguimento prospectivo de 6 meses, uma maior frequência a encontros religiosos (DUREL) foi relacionado a chances 80% maiores de remissão de sintomas depressivos (OR 1.83, P=0.02). Diversas dimensões da R/E, por sua vez, como religiosidade intrínseca (DUREL) (t-statistic -2.421, P=0.01), frequência a encontros religiosos (DUREL) (t-statistic -2.172, P=0.03) e escore total de qualidade de vida ligada a religiosidade, espiritualidade e crenças pessoais (WHOQOL-SRPB) (t-statistic -3.670, P=0.00) demonstraram correlações negativas com risco

de suicídio. Ademais, em pacientes com depressão internados, efeitos positivos e protetores da religiosidade intrínseca foram correlacionados a maiores níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) na alta hospitalar, possível marcador de neuroplasticidade cerebral e mediador dos efeitos da R/E sobre depressão.

Os resultados apresentados reforçam a relevância do estudo da R/E na psiquiatria, apresentam possíveis mediadores de efeito da R/E sobre a depressão e salientam a importância clínica de sua abordagem em pacientes com sintomatologia grave de depressão.

## ABSTRACT

Depression represents a common disorder with a relevant impact on public health. Depressed patients in specialized tertiary care, usually present worse clinical outcomes, including higher recurrence of depressive episodes, lower remission rates, and higher suicide risk, compared to community depressed patients. Considering that, understanding factors capable to improve treatment and prognosis, especially for those patients with worse symptomatology, certainly represents a key issue to psychiatry and mental health research.

Religiosity and spirituality, otherwise, are increasingly recognized as relevant aspects to be addressed among depressed patients. In Brazil, particularly, most individuals consider religiosity and spirituality (R/S) a very important aspect of their lives, and most patients would like to address those issues in their health consultations. Empirical evidence, reinforces that, generally, patients with more R/S present lower suicide risk, higher improvement of depressive symptoms and lower incidence of depressive episodes in prospective studies. Nevertheless, understanding the pathways toward which R/S exert their effects in depression remains a key issue to mental health research.

The present thesis aimed to evaluate in samples of tertiary care depressed patients at psychiatric inpatient unit and outpatient mood disorder clinic, the role of R/S over depressive disorder from different perspectives: (1) perception of relevance and patients interest in R/S issues; (2) evaluate the complex interplay between different R/S domains, positive mental health factors (e.g. resilience, social support) and depressive symptoms; (3) the impact of R/S over suicide risk and 6-month prospective remission rates of depressive symptoms; and (4) the relationship between R/S and biological markers of depressive disorders among depressive inpatients.

Our findings showed that most patients identify that R/S represent a significant aspect of their health care (82.1%), but most of them were never asked about those topics in health care consultations (63.1%). Furthermore, 68.3% of patients demonstrate interest in spiritually integrated psychotherapy in their treatment of depression. Positive health factors such as resilience, hope, purpose, faith, but not social support, were identified as potential pathways across R/S and better outcomes of depressive symptoms in a network analysis. In a 6-month prospective follow-up, religious attendance (DUREL) was identified as a key predictor of remission of depressive symptoms, with 80% higher odds of remission in the follow-up in patients with higher religious attendance (OR 1.83, P=0.02). Different R/S domains, including religious attendance (DUREL) (t-statistic -2.172, P=0.03), intrinsic religiosity (DUREL) (t-statistic -2.421, P=0.01) and religiousness, spirituality and personal beliefs quality of life (WHOQOL-SRPB) (t-statistic -3.670, P=0.00), were inversely related to

suicide risk. Moreover, in a sample of depressive inpatients, higher intrinsic religiosity was correlated to higher BDNF serum levels at discharge, a potential biological marker of recovery and neuroplasticity in depressed patients.

The present findings reinforce the relevance of R/S and psychiatric research and the importance to address those issues in clinical practice. The findings also revealed potential mechanisms or pathways to understand the benefits of R/S over depression, especially among those patients with more severe depressive symptoms and higher risks.

## 1. APRESENTAÇÃO

O trabalho desenvolvido na presente tese de doutorado denominada "Religiosidade, Espiritualidade, Desfechos Clínicos e Marcadores Biológicos na Depressão" tem origem no interesse em compreender a relação entre religiosidade e espiritualidade (R/E) e depressão em diferentes níveis: a associação entre R/E e resposta ao tratamento, a sua possível influência em desfechos clínicos e marcadores biológicos, a busca de entendimento de possíveis mediadores de efeito da R/E na depressão, bem como a percepção dos pacientes deprimidos sobre a importância do tema.

A tese inicia com a apresentação da base conceitual e um panorama de pesquisas e evidências científicas na área de R/E e saúde mental. A seguir é apresentada uma breve revisão sobre o impacto da R/E na depressão e os diferentes desenhos de pesquisa desenvolvidos para avançar no entendimento do tema. Após são descritos os objetivos, hipóteses, considerações éticas e apresentação dos artigos que compõem a tese.

Ao final são discutidas perspectivas futuras e conclusões, incluindo oportunidades para pesquisas e desafios para abordagem do tema na prática clínica. Em anexo, além de documentos relevantes relacionados a tese e artigos, são apresentados relatos de atividades de divulgação científica e publicações complementares ligadas ao tema desenvolvidas ao longo do período de desenvolvimento do projeto. A presente tese resultou em 4 artigos como primeiro autor, 4 artigos como autor participante, 1 resumo apresentado em conferência internacional, 3 capítulos de livro acadêmicos internacionais e participação como editor de livro internacional sobre saúde mental e espiritualidade. O autor apresentou seu trabalho nas seguintes atividades: Ciclo de Avanços em Psiquiatria da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS), Jornada de Psiquiatria do Centro de Estudos Luís Guedes (CELG-UFRGS), Congresso Brasileiro de Psiquiatria (ABP), Congresso Mundial de Psiquiatria (WPA) e Encontro Mundial de Psiquiatria e Espiritualidade da Organização Mundial de Psiquiatria (WPA).

## 2. BASE CONCEITUAL E REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Depressão

#### 2.1.1. Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento

A depressão constitui transtorno mental de grande prevalência e impacto para saúde pública mundial (Liu et al., 2019). Estudos epidemiológicos identificam uma prevalência de depressão em média de 5% da população mundial nos últimos 12 meses e entre 15 a 18% ao longo da vida (Kessler & Bromet, 2013). Revisão sistemática de estudos estima prevalência média de depressão no Brasil de 8% nos últimos 12 meses e em torno de 17% ao longo da vida, com variações de acordo com critérios e mensurações utilizados (Silva et al., 2014).

Por sua condição crônica, grave ou recorrente, a presença de sintomas depressivos ao longo da vida representa fonte de sofrimento psíquico, prejuízos interpessoais e na qualidade de vida de muitas pessoas (Cho et al., 2019). O estudo *Global Burden of Disease*, por exemplo, estima que a depressão contribui como a terceira principal causa de disfuncionalidade no mundo (em inglês Disability Adjusted Life Years ou DALYs<sup>1</sup>), e diante do envelhecimento da população e mudanças globais possui perspectivas de se tornar a principal causa de disfuncionalidade até o ano de 2030 (Liu et al., 2019).

O diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) é realizado a partir de entrevista clínica para caracterização de sintomas, tempo de duração e prejuízos funcionais do indivíduo, utilizando como critérios diagnósticos os sistemas classificatórios como CID-10 e DSM-V (Malhi & Mann, 2018). O diagnóstico do episódio depressivo é identificado por sintomas persistentes (diários ao longo de no mínimo 2 semanas) que incluem tristeza, desânimo ou perda de prazer, associados à diminuição de energia, cansaço, alterações de apetite, do sono e libido, alterações psicomotoras (lentificação ou agitação), dificuldades de concentração e sintomas cognitivos e emocionais que incluem culpa, ideias de desvalia, e por vezes pensamentos de morte, ideação, planos e tentativas de suicídio (DSM-5, 2013).

---

<sup>1</sup> Disability Adjusted Life Years (DALYs): medida que permite calcular o impacto ou carga (*burden*) associada a uma doença ou transtorno em uma população. A medida DALYs (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), é resultante da soma dos anos perdidos por morte prematura (*YLL ou years of life lost*) e anos perdidos por incapacidade (*YLD ou years lived with disability*) (Murray et al., 2012).

Os antidepressivos representam tratamento de primeira linha e com comprovada eficácia para tratamento da depressão (Cipriani et al., 2018). Abordagens psicoterápicas com evidências científicas (e.g. terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal), outros psicofármacos adjuvantes, terapias somáticas, eletroconvulsoterapia e exercícios físicos representam estratégias de tratamento adicionais recomendadas com benefícios para muitos pacientes (Cuijpers et al., 2016; Malhi & Mann, 2018; Schuch et al., 2018).

Entretanto, mesmo com tratamentos vigentes, estudos identificam que ao menos 10 a 20% dos pacientes não apresentam remissão de sintomas após diversas abordagens terapêuticas (Gaynes et al., 2009). Conforme atestam evidências de diversos estudos prospectivos, quanto maior a gravidade, duração do episódio e quantidade de episódios depressivos, menores são as chances de resposta aos tratamentos e recuperação (Keller, 1992). Estudo recente em pacientes ambulatoriais na Holanda, por exemplo, relata que em 6 anos 55% dos pacientes apresentavam sintomas depressivos ou ansiosos persistentes e apenas 17% dos pacientes apresentavam melhora completa dos sintomas, sugerindo que a remissão dos sintomas pode ser mais incomum do que esperado por estudos anteriores (Verduijn et al., 2017). Em amostras de pacientes mais graves e com depressão refratária ao tratamento, as taxas de remissão dos sintomas depressivos variam de 3,6% a 50% em 12 meses de seguimento, de acordo com a gravidade e refratariedade dos sintomas nas populações estudadas (Dunner et al., 2006; Keller, 1992).

### **2.1.2. Suicídio e Depressão**

O suicídio representa uma das maiores complicações ligadas aos quadros depressivos (Fazel & Runeson, 2020). Conforme dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde ao redor de 800 mil pessoas no mundo cometem suicídio anualmente (Bachmann, 2018). No Brasil dados relatam uma incidência de 5,5 casos de suicídio para cada 100.000 habitantes, demonstrando tendência geral de crescimento nas últimas duas décadas (Rodrigues et al., 2019). Em casos de depressão grave, crônicos ou refratários, comumente atendidos em centros de referência especializados, situações de risco de suicídio se tornam ainda mais prevalentes (Dong et al., 2019; Mosqueiro et al., 2015).

Modelos de compreensão do risco de suicídio vigentes identificam fatores de risco para o suicídio a nível individual e populacional. Entre os fatores de risco individuais os transtornos psiquiátricos (depressão, transtorno bipolar, psicoses, transtornos por uso de substâncias) possuem tamanho de efeito maior, além de histórico de tentativas de suicídio prévias, traumas na infância, história familiar de suicídio (particularmente perda de um dos pais por suicídio nos primeiros anos da infância), traços de personalidade com maior

impulsividade ou neuroticismo, e privações econômicas ou financeiras significativas (Fazel & Runeson, 2020).

Além dos fatores de risco, tentativas de suicídio podem ser desencadeadas por fatores precipitantes como uso abusivo de álcool ou drogas, acesso a meios letais, estressores e adversidades, diagnóstico de doenças graves e relatos de suicídio apresentados na mídia. Os fatores precipitantes possuem impacto diverso para cada indivíduo em diferentes momentos da vida, de acordo com fatores de risco individuais e populacionais pré-existentes, tornando modelos preditivos e explanatórios ao risco de suicídio complexos (Fazel & Runeson, 2020).

Embora o conhecimento dos principais fatores de risco e precipitantes ao suicídio, programas de prevenção baseados na identificação e tratamento dos indivíduos em risco não tem alcançado efeito adicional esperado na diminuição da incidência do suicídio em muitos países, como Estados Unidos (Chen & VanderWeele, 2020). Políticas de restrição ao uso de álcool e diminuição no acesso a meios potencialmente letais, por exemplo, (e.g. redução da eliminação de monóxido de carbono no gás de uso domiciliar, políticas de controle a pesticidas e restrição ao acesso a armas de fogo), são fatores que parecem contribuir para diminuição da incidência de casos de suicídio em estudos populacionais (Fazel & Runeson, 2020).

Além da abordagem dos indivíduos em risco, estratégias com foco também na promoção de fatores de proteção ao suicídio tem sido propostas para todos os níveis de prevenção (primordial a terciária), incluindo a religiosidade e espiritualidade como fatores individuais e comunitários com potencial impacto positivo na prevenção ao suicídio (Chen & VanderWeele, 2020; Lawrence et al., 2016).

### **2.1.3. Fisiopatologia e Marcadores Biológicos na Depressão**

Com os avanços na pesquisa e epidemiologia psiquiátricas diversos fatores de risco e correlatos neurobiológicos para depressão tem sido descritos na literatura científica (Seo et al., 2017). Entretanto, não existe modelo fisiopatológico único capaz de explicar e prever as alterações existentes nos diversos pacientes e quadros depressivos.

Diversos marcadores biológicos e hipóteses neurobiológicas têm sido descritos e estudados ao longo das últimas décadas, desde o surgimento das teorias monoaminérgicas a partir das evidências de eficácia de antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO na metade do século XX, seguindo-se com o estudo de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e cortisol, e teorias mais recentes sobre alterações em citocinas inflamatórias,



neuroplasticidade, epigenética e conectividade cerebral em estudos de neuroimagem funcional (Kowianski et al., 2018; Malhi & Mann, 2018).

Considerando que a história familiar representa 39% da herdabilidade da depressão, fatores genéticos também se mostram relevantes para compreensão da fisiopatologia da depressão (Kendler et al., 2001). Nesse sentido, os estudos de associação em varreduras genômicas (*genome wide association studies* ou GWAS), contribuem na identificação de possíveis áreas do genoma relacionadas a depressão. Metanálise recente incluindo 3 estudos de GWAS (n= 807.553), por exemplo, identificou mais de 102 áreas do genoma para exploração em estudos futuros, com destaques para áreas do córtex pré-frontal, presença de áreas do genoma comuns em outros diagnósticos psiquiátricos (e.g. esquizofrenia, TDAH, neuroticismo), além de outros achados mais gerais ligados ao metabolismo e absorção de medicamentos (Howard et al., 2019; Ormel et al., 2019). Estudos de epigenética, por sua vez, contribuem para compreensão mais detalhada das interações entre gene-ambiente, utilizando por vezes hipóteses provenientes de estudos como GWAS, e são capazes de promover maior entendimento da vulnerabilidade e fisiopatologia da depressão (Caspi et al., 2003; Pena & Nestler, 2018).

#### **2.1.4. BDNF e Neuroplasticidade Cerebral**

O fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* ou *BDNF*) é uma das neurotrofinas cerebrais mais relevantes e extensivamente estudadas desde sua descoberta em 1989 por Yves-Alain Barde (professor de neurobiologia da Universidade de Cardiff e Instituto Max Planck) e Hans Thoenen (Instituto Max Planck de Psiquiatria e posteriormente Neurobiologia) (Kowianski et al., 2018).

O BDNF possui papel relevante na plasticidade sináptica, formação dendrítica e na sobrevivência neuronal (Kowianski et al., 2018). Estudos indicam que também exerce efeitos moduladores na substância cinzenta em diferentes regiões do córtex pré-frontal e hipocampo, apresentando relevante papel na memória e cognição (Na et al., 2016). Nas últimas 2 décadas tem sido estudado como potencial marcador de neuroplasticidade cerebral em pacientes com depressão (Polyakova et al., 2015) e neuroprogressão em pacientes com transtornos mentais graves (Kapczinski et al., 2017).

Metanálises identificam que existe consistente diminuição dos níveis de BDNF séricos em pacientes com depressão comparados a controles saudáveis e um significativo aumento nos níveis de BDNF em pacientes que apresentam resposta a antidepressivos e melhora nos sintomas depressivos, reforçando um relevante papel do BDNF como marcador biológico periférico na depressão (Kishi et al., 2017; Molendijk et al., 2014).

A heterogeneidade clínica da depressão e diagnóstico psiquiátrico e a multiplicidade da efeitos e interações complexas com outros fatores em diferentes áreas cerebrais são potenciais fatores que limitam a aplicabilidade clínica de marcadores biológicos como BDNF e um entendimento mais específico de seu papel na fisiopatologia da depressão (Hosang et al., 2014; Peterson et al., 2018).

### **2.1.5. Novos Modelos e Análises de Rede na Depressão**

A heterogeneidade da depressão, com diversos fatores de vulnerabilidade e marcadores biológicos, pode ser considerado um dos principais motivos que limitam a compreensão mais específica da depressão e sua fisiopatologia (Beijers et al., 2019). Apesar dos avanços, os dados existentes ainda não permitem a generalização e aplicabilidade clínica dos achados de pesquisas.

Nesse sentido, diversas abordagens metodológicas recentes tem procurado novas formas de avaliação e questionado modelos existentes tradicionais de psicopatologia da depressão (Kendler, 2016). O projeto iniciado em 2009 pelo NIMH “*Research Domain Criteria*”, por exemplo, tem como objetivo estimular pesquisas para identificar subtipos diagnósticos na psiquiatria a partir de dados neurobiológicos e comportamentais mais objetivos e independentes dos sistemas classificatórios atuais como DSM ou CID (Cuthbert & Insel, 2010). Outras abordagens, como análises estatísticas com classes latentes, a partir da avaliação de subgrupos mais homogêneos dentro de populações maiores de pacientes, tem procurado aprimorar a validade e especificidade clínica no estudo da depressão e correlação com desfechos clínicos (Li et al., 2014). Ademais, modelos estatísticos com capacidade de análise de grande número de dados (*Big Data*) e modelos de inteligência computacional (*Machine Learning*) também tem sido utilizados para melhorar a capacidade de predição, prognóstico e exploração de dados, permitindo novos insights na avaliação dos quadros depressivos (Beam & Kohane, 2018; Gradus et al., 2019; Islam et al., 2018).

As análises de rede (*Network Analysis*) representam metodologia de análise aplicada recentemente na psiquiatria e depressão, embora sua utilização a mais tempo em estudos de biologia e ciências sociais (Haslbeck & Waldorp, 2019). Tem como princípio a hipótese de que a depressão não poderia ser considerada uma entidade única, com sintomas e quadros clínicos definidos e homogêneos, a exemplo dos sintomas e alterações esperadas em outras doenças clínicas resultantes de uma causa comum (e.g. alterações respiratórias e em exames resultantes da infecção pelo bacilo da tuberculose) (Cramer et al., 2016). O episódio depressivo seria melhor entendido a partir da interação complexa de diversos sintomas, em combinações e com efeitos diferentes, que dariam origem a síndrome depressiva (Beard et al., 2016). Por exemplo, alguns pacientes podem ter como sintomas centrais na origem do episódio depressivo a perda de sono, que desencadearia cansaço,

dificuldades cognitivas, dificuldades laborais e por fim episódio depressivo completo. Para outros pacientes, os sintomas centrais podem ser ansiedade, irritabilidade, culpa, desvalia ou anedonia, que em combinações diversas podem dar origem ao mesmo síndrome depressiva.

Entre seus objetivos as análises de rede permitem: (1) uma representação visual da interação entre sintomas, características ou variáveis estudados; (2) o entendimento de quais variáveis apresentam um papel central na rede ou grupo de variáveis em análise (*centrality measures*); (3) análise exploratória (*data driven*) e identificação de mediadores de efeito e interações complexas entre variáveis, controladas estatisticamente pelo efeito umas das outras e (4) a predição de desfechos clínicos a partir da conectividade das redes estudadas em comparação com outras redes (Chang et al., 2019).

Estudos recentes identificam que pacientes com depressão possuem diferentes conexões (*edges*) entre sintomas depressivos e cada sintoma ou variável (*nodes*) apresenta centralidade e relevância diferente na rede como um todo (ver figura 1) (Van Borkulo et al., 2015). A força geral das conexões entre os sintomas em análise de rede de pacientes com depressão tem sido capaz de prever o prognóstico e chances de melhora em estudos prospectivos (McElroy et al., 2019; Van Borkulo et al., 2015).

Considerando a complexidade dos sintomas depressivos e sua relação com variáveis multidimensionais, como religiosidade e espiritualidade, as análises de rede podem contribuir para melhor entendimento das relações entre esses fatores.

### **2.1.5. Fatores Positivos e Promoção de Saúde Mental**

Um dos caminhos para compreender desfechos significativos em saúde tem sido o uso de avaliações baseadas na percepção dos pacientes (*patient-reported outcomes*). Desfechos como bem-estar, qualidade de vida, e aspectos pessoais e culturais tem sido relacionados como desfechos importantes em saúde a partir da percepção dos pacientes (Cloninger, 2006; Panzini et al., 2017; Vares et al, 2015).

Na saúde mental em geral, e na medicina particularmente, existe conhecimento muito maior sobre de fatores preditores e agravantes de doenças e transtornos mentais do que de fatores e processos positivos que promovem crescimento, saúde, prevenção do adoecimento e desenvolvimento dos indivíduos (Ungar & Theron, 2020; VanderWeele et al., 2019). Nesse contexto, comportamentos e atitudes positivas (e.g. resiliência, gratidão, esperança, otimismo) tem sido recentemente estudados por suas relações protetoras e relevantes em saúde mental e psiquiatria (Jeste et al., 2015; Vaillant, 2013).

De grande interesse para área de saúde mental, especialmente na depressão e suicídio, são os estudos sobre propósito ou sentido existencial. Viktor Frankl, psiquiatra e psicanalista Vienense, a partir da própria experiência de sobrevivência a campos de concentração nazistas, destaca a relevância do sentido existencial como condição norteadora para vida e superação das adversidades. Frankl destaca as relações da religiosidade como uma forma de “supra-sentido” existencial, constituindo força de segurança, resiliência e autotranscendência (Silveira & Mahfoud, 2008). Evidências recentes identificam que pessoas que possuem um claro propósito de vida apresentam efeitos protetores para saúde, incluindo resultados significativos para saúde e menor mortalidade por doenças em geral (Alimujiang et al., 2019; VanderWeele et al., 2019).

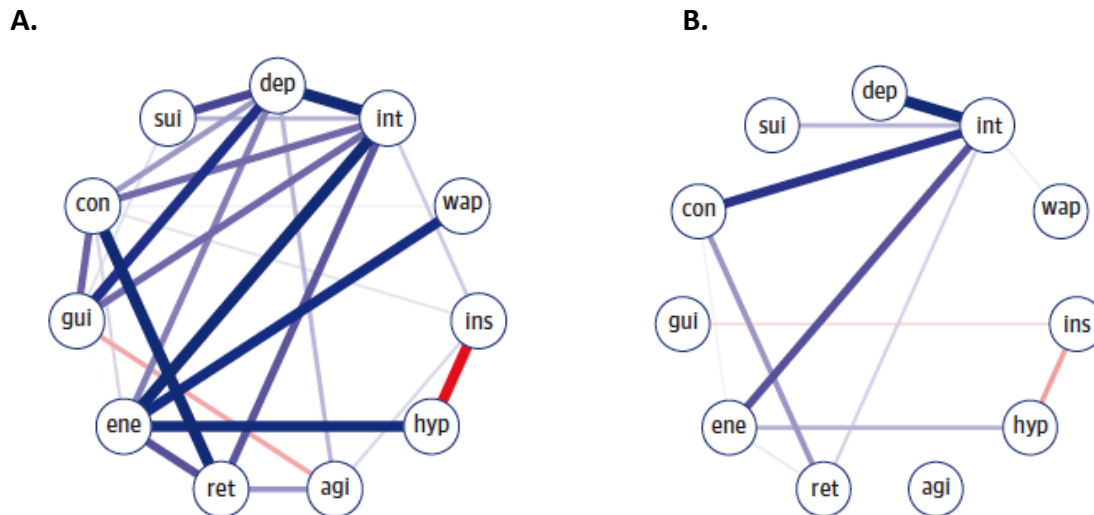
Particularmente na depressão, diversos estudos identificam um papel protetor para saúde mental da presença e percepção de maior suporte social pelos indivíduos (Leskela et al., 2006; Van den Brink et al., 2018). Nesse sentido, intervenções psicoterápicas (Psicoterapia Interpessoal ou TIP) com foco na ampliação e qualidade das relações e procura de suporte social, reconhecidamente apresentam eficácia no tratamento e prevenção da depressão (Cuijpers et al., 2016).

Outras iniciativas como o Projeto WHOQOL da Organização Mundial da Saúde tem procurado estudar fatores relacionados a qualidade de vida como importante desfecho a ser avaliado em saúde, incluindo instrumento específico para avaliação de religiosidade, espiritualidade e crenças pessoais dos pacientes (WHOQOL-SRPB) (Panzini, Maganha, Rocha, Bandeira, & Fleck, 2011). O WHOQOL-SRPB possui como fator relevante o seu desenvolvimento a partir de estudos de campo e validação de construtos em 18 diferentes países com indivíduos de diversas culturas, crenças e religiões, e identifica 8 domínios ligados a R/E que possuem maior contribuição para qualidade de vida (Zimpel et al., 2009):

- a) Conexão com ser ou força espiritual: “até que ponto alguma conexão com um ser espiritual ajuda você a passar por épocas difíceis?”
- b) Sentido na vida: “até que ponto você sente que sua vida tem uma finalidade?”
- c) Admiração: “até que ponto você consegue ter admiração pelas coisas ao seu redor? (p. ex., natureza, arte, música)”
- d) Totalidade e integração: “quão satisfeito você está por ter um equilíbrio entre a mente, o corpo e a alma?”
- e) Força espiritual: “o quanto a força espiritual o ajuda a viver melhor?”
- f) Paz interior: “até que ponto você sente paz interior?”
- g) Esperança: “até que ponto você está esperançoso com sua vida?”
- h) Fé: “até que ponto a fé lhe dá conforto no dia-a-dia?”

Versões recentes e abreviadas do instrumento, também validadas para o português brasileiro, permitem a avaliação dos 8 domínios do WHOQOL-SRPB com 26 itens e 9

itens em versão mais recente, aprimorando a possibilidade de estudo em pesquisas sobre o tema (Skevington et al., 2013; Zimpel et.al, 2019) .



**Figura 1.** Análise de Rede de pacientes com depressão comparando respondedores (B) e não respondedores (A) ao tratamento, demonstrando conexões diversas entre sintomas depressivos avaliados. Conexões em azul indicam associações diretas, conexões em vermelho inversas entre sintomas. A espessura das conexões (*edges*) representa graficamente a força de conexão entre as variáveis estudadas (*nodes*). O estudo referido demonstra maior conexão entre as variáveis na rede A (pacientes que não responderam ao tratamento) comparados com a rede B (pacientes respondedores), e exemplifica graficamente o diferente peso ou centralidade de cada sintoma de depressão para o conjunto completo de sintomas depressivos. Abreviaturas: *Dep*=depressed mood, *Int*=loss of interest or pleasure, *Wap*=weight/appetite change, *Ins*=insomnia, *Hyp*=hypersomnia, *Agi*=psychomotor agitation, *Ret*=psychomotor retardation, *Ene*=fatigue or loss of energy, *Gui*=feelings of guilty, *Con*=concentration, decision making, *Sui*=suicidality (Van Borkulo et al., 2015).

## **2.2. Religiosidade, Espiritualidade e Depressão**

### **2.2.1. Definições**

Não existem descrições únicas para os conceitos de religiosidade e espiritualidade. A própria distinção entre os termos é algo relativamente novo em termos históricos e ocorre ao longo do século XX, na medida da percepção de que poderia haver espiritualidade sem religião, especialmente em culturas ocidentais e seculares (King & Koenig, 2009).

Entretanto, uma das definições de religiosidade e espiritualidade mais utilizadas, particularmente em pesquisas na área da saúde, compreende a religião como *“o sistema organizado de crenças, práticas, rituais e símbolos designados para facilitar a aproximação com experiências do sagrado ou transcendente”*. Espiritualidade, por sua vez, é compreendida como *“a busca pessoal de respostas para questões ligadas a vida, significado existencial e relação com o sagrado ou transcendente, que pode ou não levar a rituais religiosos ou experiências em comunidade”* (Koenig et al., 2012). Considerando a proximidade entre os conceitos, comumente encontramos a expressão religiosidade/espiritualidade (R/E) para se referir de forma mais ampla a ambos termos.

De qualquer forma, atualmente, a religiosidade e espiritualidade são entendidos como conceitos multidimensionais (Kendler et al., 2003). Entre os principais domínios da R/E identificamos, por exemplo, na escala de religiosidade de Duke, a religiosidade organizacional (frequência a encontros religiosos), religiosidade não-organizacional (práticas religiosas privadas como leituras, preces, meditação) e religiosidade intrínseca (grau de envolvimento e presença da religiosidade na vida pessoal) (Taunay et al., 2012). Outras dimensões da religiosidade e espiritualidade são avaliadas, por exemplo, na escala de coping religioso/espiritual, escala de bem-estar espiritual ou no instrumento WHOQOL-SRPB para avaliação da qualidade de vida ligada a espiritualidade e crenças pessoais da OMS (Panzini et al., 2011). Para avaliação mais aprofundada do instrumentos para mensuração da R/E sugerimos revisão de Lucchetti e col. com escalas disponíveis com validação em português para população brasileira (Lucchetti et al., 2013).

### **2.2.2. Epidemiologia e Impacto sobre a Saúde Mental**

A religiosidade e espiritualidade constituem tema de grande interesse na população em geral (Pargament & Lomax, 2013). Dados epidemiológicos do instituto *Pew Research Center*, por exemplo, identificam que no mundo 83,7% da população mundial (6,9 bilhões de pessoas) possuem afiliação a grupos religiosos e a maior parte das pessoas sem afiliação declaram crenças ligadas a fé e espiritualidade (Hackett et al., 2012). No Brasil, em

levantamento representativo da população, 83,4% dos adultos declaram que a religiosidade constitui algo muito importante em suas vidas (Moreira-Almeida et al., 2010).

Além do mais, boa parte das pessoas demonstram interesse na abordagem de sua espiritualidade nos atendimentos em saúde (Heyland et al., 2006). Aspecto interessante é que a abordagem da espiritualidade na prática clínica pode aumentar a percepção dos pacientes sobre satisfação com os tratamentos (Koenig et al., 2020; Moreira-Almeida et al., 2014).

Embora em geral psiquiatras apresentem menor envolvimento religioso comparados com a população geral, a maior parte dos profissionais reconhece a importância da abordagem do tema na prática clínica. Estudo com 484 psiquiatras brasileiros, por exemplo, refere que 66,7% dos psiquiatras possuem uma afiliação religiosa e 76,8% dos profissionais consideram importante a integração da R/E nos atendimentos. Entretanto, 55,5% dos profissionais não questionavam rotineiramente os pacientes sobre o tema. Entre as principais barreiras para abordagem do tema na prática clínica foram identificados: falta de tempo (17,1%), dúvidas quanto ao papel profissional e receio de ultrapassar limites éticos (30,2%) e falta de treinamento durante a formação médica sobre R/E (22,3%) (Menegatti-Chequini et al., 2016).

Nesse sentido, diversas iniciativas em associações de vários países tem proposto sessões de estudo e pesquisa sobre religiosidade e espiritualidade e saúde mental, incluindo, por exemplo, Associação Americana de Psiquiatria (*APA Caucus on Religion, Spirituality and Psychiatry*), Associação Britânica de Psiquiatria (*Spirituality and Psychiatry Special Interest Group do Royal College of Psychiatrists*), Associação Brasileira de Psiquiatria (Seção de Estudos e Pesquisas sobre Espiritualidade e Psiquiatria da ABP) e Associação Mundial de Psiquiatria (*World Psychiatric Association* ou WPA) (Moreira-Almeida et al., 2014).

Conforme a diretrizes da WPA (*Position Statement on Spirituality and Religion in Psychiatry*) a religiosidade e espiritualidade devem ser consideradas em diversos contextos e de forma integrada desde a avaliação, diagnóstico, pesquisa, educação e tratamento psiquiátricos (ver tabela 1) (Moreira-Almeida et al., 2016).

**Tabela 1.** Diretrizes da WPA para Abordagem da Religiosidade/Espiritualidade na Psiquiatria\*

---

- (1) Uma consideração cuidadosa das crenças e práticas religiosas dos pacientes, bem como da sua espiritualidade, deveria ser feita rotineiramente, sendo, por vezes, um componente essencial da coleta da história psiquiátrica;
- (2) A compreensão da R/E e sua relação com o diagnóstico, etiologia e tratamento de transtornos psiquiátricos devem ser consideradas como componentes essenciais tanto

- da formação psiquiátrica como do contínuo desenvolvimento profissional.
- (3) Há uma necessidade de mais pesquisas sobre R/E em psiquiatria, especialmente sobre suas aplicações clínicas. Esses estudos devem abranger uma ampla diversidade de contextos culturais e geográficos.
  - (4) A abordagem de R/E deve ser centrada na pessoa. Psiquiatras não devem usar sua posição profissional para fazer proselitismo de visões de mundo seculares ou espirituais. Devem sempre respeitar e ser sensíveis às crenças e práticas espirituais/religiosas de seus pacientes, assim como das famílias e cuidadores de seus pacientes.
  - (5) Os psiquiatras, sejam quais forem suas crenças pessoais, devem estar dispostos a trabalhar com líderes/membros de comunidades religiosas, capelães e agentes pastorais, bem como outros membros da comunidade, em suporte ao bem-estar de seus pacientes, incentivando seus colegas multidisciplinares a fazerem o mesmo.
  - (6) Os psiquiatras devem demonstrar consciência, respeito e sensibilidade quanto ao importante papel que R/E podem desempenhar, para muitos funcionários e voluntários, na formação de uma vocação para trabalhar no campo dos cuidados em saúde mental.
  - (7) Os psiquiatras devem estar cientes do potencial tanto benéfico quanto prejudicial das práticas e visões de mundo religiosas, espirituais e seculares, e devem estar dispostos a compartilhar essas informações de forma crítica e imparcial com a comunidade em geral, em apoio à promoção da saúde e bem-estar .

<http://religionandpsychiatry.org/main/wpa-position-statement-on-spirituality-and-religion-in-psychiatry/>

---

\*Position Statement da WPA sobre Religiosidade, Espiritualidade e Psiquiatria versão em português (Moreira-Almeida et al.,2016)

Nas últimas décadas crescente número de estudos científicos têm procurado compreender o efeitos da R/E sobre a saúde e especialmente na psiquiatria e saúde mental (Koenig et al., 2012; Rosmarin et al., 2020). Em geral, níveis maiores de R/E têm sido associados a melhor prognóstico na depressão, transtorno bipolar, transtornos por uso de substâncias, menor risco de suicídio e maiores níveis de bem-estar e qualidade de vida (Bonelli & Koenig, 2013; Panzini et al., 2017). Por outro lado, efeitos negativos ou prejudiciais da religiosidade (e.g. *coping religioso/espiritual* negativo, conflitos religiosos, religiosidade imatura e fanatismos religiosos) tem sido descritos e devem fazer parte do entendimento do tema e avaliação psiquiátrica (Pargament et al., 1998).

Um dos maiores desafios do estudo da R/E, entretanto, é compreender de que forma a R/E é capaz de influenciar de forma positiva ou negativa a saúde mental (Koenig et al., 2012). A compreensão dos mecanismos ou mediadores de efeito da R/E tem sido diretriz central de estudos e pesquisas recentes sobre o tema (Svob et al., 2019).



Além disso, estudos de revisão estimam que boa parte das pesquisas ligadas a R/E e saúde (75%) são provenientes de países da Europa e América do Norte (Koenig et al., 2012). Nesse sentido, estudos em outros países, culturas e contextos religiosos, incluindo América Latina e no Brasil particularmente, fazem-se necessários para aprimorar entendimento do tema incluindo outras perspectivas culturais.

### **2.2.3. Religiosidade, Espiritualidade e Depressão**

Evidências consistentes identificam que em geral pacientes com maior religiosidade apresentam recuperação mais rápida de sintomas depressivos e menor incidência de depressão em estudos prospectivos (Koenig et al., 1998; Miller et al., 2012; Mosqueiro et al., 2020).

Revisão sistemática de Smith e col., por exemplo, incluindo 147 estudos sobre depressão e religiosidade (n=98,975) relata uma correlação geral inversa da religiosidade com sintomas depressivos ( $r = -0,096$ ). Uma correlação maior, entretanto, foi identificada quando considerado o efeito da religiosidade intrínseca ( $r = -0,17$ ) e em pacientes que se encontravam em situações de estresse e adversidade ( $r = -0,15$ ) (Smith et al., 2003).

Em revisão mais recente de Braam e col. incluindo 152 estudos prospectivos sobre R/E e depressão (n=232.867), 49% dos estudos identificaram associação geral de maior religiosidade com menor depressão, em 10% dos estudos com maior depressão e em 41% dos estudos não houve associação entre as variáveis. Em geral a correlação das medidas gerais de religiosidade com depressão foi modesta ( $d = -0,18$ ), apresentando maior efeito protetor para grupos de pacientes psiquiátricos ( $d = -0,37$ ) (Braam & Koenig, 2019).

Estudos recentes também identificam que existe um significativo efeito protetor da religiosidade para o risco de suicídio, incluindo estudos em pacientes graves em internação psiquiátrica (Fazel & Runeson, 2020; Mosqueiro et al., 2015). Estudo prospectivo com alto rigor metodológico avaliando 48.984 mulheres nos Estados Unidos, por exemplo, identificou que maior frequência encontros religiosos foi relacionado a risco 84% menor de suicídio ao longo do período seguimento (OR 0.16), controlando-se o efeito para variáveis importantes como sintomas depressivos e suporte social (VanderWeele et al., 2016).

### **2.2.4. Religiosidade, Espiritualidade e Marcadores Biológicos**

Medidas diversas de religiosidade/espiritualidade tem sido relacionadas a correlatos biológicos em pesquisas clínicas. Entre os objetivos desses estudos encontram-se compreender possíveis mediadores de efeito da religiosidade/espiritualidade com efeitos

positivos em saúde e avaliar possíveis predisposições biológicas em pacientes com maior religiosidade. Um dos primeiros estudos sobre o tema relata relações entre maior religiosidade e menores níveis de interleucina-6 em pacientes com mais de 65 anos nos Estados Unidos (n=1718) (Koenig et al., 1997). Pesquisas recentes também relatam correlações entre maior religiosidade e maior comprimento de telômeros (encurtamento dos telômeros tem sido associados a envelhecimento, morte celular e maior risco de demência) (Wang et al., 2019).

Em revisão de estudos de neuroimagem, diferentes áreas cerebrais parecem apresentar ativação diversa em pacientes com maior envolvimento com religiosidade e espiritualidade e experiências espirituais, incluindo áreas como córtex medial frontal, córtex orbitofrontal, pré-cúneo, córtex cingulado posterior e caudado (Beauregard & Paquette, 2006; Rim et al., 2019).

Em pacientes com depressão, pesquisas tem procurado compreender de que forma efeitos positivos da R/E podem ser traduzidos em marcadores ou desfechos biológicos. Estudo com seguimento de 10 anos, por exemplo, identificou que pessoas que declaravam maior importância para religiosidade apresentavam um quarto do risco de apresentar episódios depressivos no seguimento (OR 0,24), com fator protetor ainda maior, um décimo do risco (OR 0,09), em indivíduos com histórico familiar de depressão (Miller et al., 2012). No mesmo grupo de pacientes, indivíduos que relatavam maior importância na religiosidade em suas vidas apresentavam maior espessura cortical em diversas áreas, possivelmente correspondentes ao fator protetor para depressão (Miller et al., 2014). Em outro estudo, maior religiosidade também foi relacionado a menor conectividade cerebral em *default mode network* (DMN), padrão identificado a menor risco de depressão em outros estudos (Svob et al., 2016)

### **2.2.5. Mediadores de Efeito da Religiosidade e Espiritualidade**

Um dos principais desafios para pesquisa é compreender de que forma a R/E pode exercer seus efeitos em pacientes com depressão. Diversos fatores tem sido descritos como possíveis mediadores de efeito da R/E sobre saúde mental e depressão. No entanto, não existe modelo ou fator único capaz de explicar de que forma a R/E exerce seus efeitos em saúde mental.

Os efeitos positivos da R/E na depressão identificados nos estudos tem sido relacionados a diversos fatores (ver tabela 2). Entre os principais mecanismos explicativos podemos citar desde os efeitos comportamentais ligados a prática religiosa individual (e.g. preces, meditação, leituras com conteúdo religioso-espiritual) (Anderson & Nunnally, 2016) a efeitos relacionados a frequência a encontros religiosos (e.g. efeito de ativação

comportamental diante de compromissos regulares, maior suporte social, e benefícios relacionados a práticas voluntárias) (Li et al., 2016; VanderWeele et al., 2019) até fatores subjetivos com efeito positivo sobre a saúde mental, como sentimentos de otimismo, fé, esperança, força e bem-estar espiritual relacionados às práticas religiosas (Jeste et al., 2015). Comportamentos estimulados por grupos religiosos incluindo maiores cuidados com a saúde, menor uso de álcool, tabagismo e uso de drogas, parecem contribuir para saúde física e mental (Koenig et al., 2020). Construtos específicos como resiliência, crescimento pós-traumático e coping religioso-espiritual positivo, por sua vez, tem sido estudados para compreensão da capacidade da R/E como recurso de auxílio diante de situações adversas e estressores (Mosqueiro et al., 2015). A ideia da existência de um sentido ou propósito de vida, ou mesmo um senso de coerência diante da vida para compreender acontecimentos, gerando sentimentos de segurança, confiança e auto-eficácia, também tem sido estudados (Anyfantakis et al., 2015; Jeste et al., 2015).

Diferenças genéticas e em expressão de marcadores biológicos também tem sido relacionados aos efeitos protetores da R/E na depressão. Nessa perspectiva, indivíduos com maior religiosidade apresentariam diferenças genéticas e correlatos neurobiológicos com efeitos protetores para depressão (Miller et al., 2012). De acordo com essa hipótese, estudos genéticos identificam que parte da religiosidade apresenta herdabilidade genética (Kendler et al., 2003). Diversos estudos recentes relacionam maior R/E a marcadores biológicos como interleucina-6, fatores imunológicos e diferenças em exames de neuroimagem cerebral (e.g. espessura cortical, *default mode network*).

Sem dúvida, a diversidade de expressão das crenças, práticas, e contextos culturais, além das diversas dimensões de R/E, aumentam a complexidade do tema e o desafio para compreender como ocorrem seus efeitos. Variáveis individuais ligadas a personalidade, maturidade emocional, experiências espirituais e desenvolvimento na infância e adolescência são outros fatores ainda pouco compreendidos, mas que podem certamente apresentar influências sobre efeitos positivos e negativos da R/E na saúde mental. James Fowler, nesse sentido, a partir dos modelos de Erik Erickson, aborda possíveis estágios do desenvolvimento da fé e religiosidade, desde suas expressões mais infantis e autocentradas nos primeiros estágios até a fé e religiosidade como sentimento universal (Fowler, 1981).

**Tabela 2.** Principais fatores estudados para explicar efeitos positivos da R/E na depressão.

---

- (1) Efeitos positivos sobre sintomas depressivos e ansiosos de práticas e rituais religiosos como preces, meditações, leituras (Anderson & Nunnelley, 2016).
  - (2) Efeitos comportamentais com frequência regular a encontros religiosos (Li et al., 2016).
  - (3) Presença de maior suporte social, convivência interpessoal e sentimento de pertencimento a grupos religiosos (Moreira-Almeida et al., 2011).
  - (4) Visões de mundo e senso de coerência compartilhados com efeito protetor a estressores e adversidades (Anyfantakis et al., 2015).
  - (5) Estratégias de *coping* ou *enfrentamento* com conteúdo religioso/espiritual (Pargament et al., 2000).
  - (6) Estímulos e desenvolvimento de fatores positivos como resiliência, gratidão, esperança, propósito existencial e otimismo (Jeste et al., 2015).
  - (7) Maturidade do sentimento religioso e desenvolvimento emocional (Fowler, 1981).
  - (8) Estímulos a ações comunitárias, convivência solidária e altruísmo (VanderWeele et al., 2019).
  - (9) Estímulos a hábitos e comportamentos saudáveis, com menor exposição a riscos, menor uso de álcool, tabagismo, substâncias (Koenig et al., 2012).
  - (10) Predisposições, diferenças genéticas e marcadores biológicos em grupos de indivíduos com maior religiosidade, com efeitos protetores para saúde mental (Miller et al., 2012).
- 

### 2.2.6. Prática Clínica

Considerando a importância epidemiológica do tema e seu impacto no diagnóstico e tratamento psiquiátrico, a avaliação de aspectos ligados a R/E deve ser avaliada como rotina e integrada de forma ativa nos atendimentos na área de saúde mental (Koenig et al., 2020).

Diretrizes para avaliação da R/E salientam a importância de uma abordagem centrada no paciente, sem proselitismo e atenta para fatores pessoais dos profissionais que possam dificultar a avaliação do tema, a favor ou contra experiências religiosas ou espirituais (Moreira-Almeida et al., 2014). Além disso, a avaliação clínica deve ser realizada de forma respeitosa, sensível, e aberta a diversas particularidades e diferenças culturais dos pacientes (Moreira-Almeida et al., 2016).

A abordagem compreensiva e adequada da R/E do pacientes pode ser fator importante para adesão aos tratamentos e decisiva no fortalecimento de vínculos com profissional da saúde para muitos pacientes (Pargament & Lomax, 2013). Nesse sentido, as psicoterapias integradas a espiritualidade (*Spiritually Integrated Psychotherapy*), que incluem aspectos culturais ligados a R/E no contexto de psicoterapias convencionais, tem sido estudadas como estratégias relevantes para pacientes que demonstram interesse sobre o tema (Rosmarin et al., 2015). Estratégias e modelos para abordagem da espiritualidade em

psicoterapia tem sido descritas para terapias cognitivo-comportamentais (Lim et al., 2014; Snaith et al., 2018), terapia interpessoal (Mastropieri et al., 2015) e psicoterapias de orientação analítica (Lomax et al., 2011), entre outras.

Evidências científicas de ECR demonstram a eficácia de modelos de TCC integrada a religiosidade/espiritualidade comparados a modelos convencionais de TCC, com benefícios adicionais esperados na adesão e bem-estar para pacientes com maior envolvimento com o tema (Anderson et al., 2015).

A integração da religiosidade e espiritualidade na psicoterapia e prática clínica podem contribuir no processo no atendimento dos pacientes: (1) como forma de conhecer melhor os indivíduos, incluindo aspectos de grande importância relacionados a cultura, crenças, identidade, conflitos e recursos internos; (2) como desfechos integrados aos objetivos dos tratamentos, incluindo melhora no bem-estar espiritual, fortalecimento de estratégias de *coping* positivas e desenvolvimento da relação do indivíduo com sua espiritualidade de forma construtiva, criativa e madura; (3) como elemento facilitador a outras formas de tratamento, como por exemplo, frequência a encontros religiosos como recurso de ativação comportamental no tratamento da depressão, uso de conteúdos R/E no questionamento de pensamentos disfuncionais na TCC ou conteúdos ligados a R/E do paciente integrados a práticas de *mindfulness*; (4) como perspectiva mais ampliada no processo psicoterápico, entendendo a espiritualidade como parte do *self* e desenvolvimento pessoal (Captari et al., 2018).

A abordagem de possíveis conflitos ligados a religiosidade (*religious struggles*) ou estratégias de enfrentamento R/E não adaptativas (*coping religioso-espiritual negativo*) representam importantes aspectos no atendimento de pacientes com efeitos negativos ligados a R/E (Pargament et al., 2005). Além do mais, o reconhecimento dos fatores positivos ligados a religiosidade e espiritualidade, a partir das evidências disponíveis (e.g. *coping religioso-espiritual positivo, religiosidade intrínseca, frequência regular a encontros religiosos*) constituem recursos relevantes que podem ser fortalecidos e encorajados no atendimento de muitos pacientes na prática clínica (Mosqueiro et al., 2020).

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo Geral

Estudar o impacto da religiosidade e espiritualidade no tratamento da depressão em pacientes atendidos no ambulatório de transtornos de humor e internação psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### 4.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o impacto da R/E em um marcador de neuroplasticidade cerebral (BDNF) em pacientes com depressão atendidos na Unidade de Internação Psiquiátrica do HCPA (Artigo #1).
- Avaliar as relações entre domínios da R/E, fatores positivos e sintomas depressivos através de análise de rede (*network analysis*) de pacientes com depressão atendidos no ambulatório de transtornos de humor PROTHUM-HCPA (Artigo #2)
- Avaliar o impacto da R/E no risco de suicídio de pacientes com depressão atendidos no ambulatório de transtornos de humor PROTHUM-HCPA (Artigo #3)
- Avaliar o impacto da R/E na remissão de sintomas depressivos em 6 meses de seguimento de pacientes com depressão atendidos no ambulatório de transtornos de humor (PROTHUM-HCPA) (Artigo #3)
- Avaliar a percepção dos pacientes sobre R/E e interesse sobre integração da R/E no seu tratamento da depressão no ambulatório de transtornos de humor PROTHUM-HCPA (Artigo #4)

## **5. HIPÓTESES**

5.1 A religiosidade e espiritualidade constituem tema de grande importância para os pacientes com depressão atendidos no HCPA, e a maior parte dos mesmos apresenta interesse na integração desses temas em seu tratamento para depressão.

5.2 A religiosidade e espiritualidade são construtos multidimensionais e fatores positivos como resiliência, suporte social, podem ser mediadores de efeito sobre desfechos clínicos em pacientes com depressão.

5.3 Pacientes com maior religiosidade apresentam menor risco de suicídio e maiores chances de remissão dos sintomas depressivos em seguimento prospectivo ambulatorial.

5.4. Pacientes com maior religiosidade apresentam maiores níveis séricos de BDNF, possível marcador biológico de neuroplasticidade e recuperação em pacientes com depressão.

## 6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos indivíduos participantes dos estudos apresentados na presente tese apresentam termo de consentimento livre e esclarecido, atendendo aos compromissos bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, e encontram-se vinculados aos seguintes projetos:

- “Caracterização de subgrupos de pacientes com depressão maior baseado na curso, sintomatologia, biomarcadores, e resposta a tratamento” (GPPG 160540) desenvolvido no ambulatório PROTHUM do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e aprovado junto Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- “Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa: fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos” (GPPG 10265), desenvolvido na unidade de internação psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e aprovado junto Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



## **7. ARTIGO #1**

**Versão e aceita para publicação no periódico:** Frontiers in Psychiatry Mood & Anxiety Disorders

**Fator de Impacto:** 3.161

**Data Publicação:** 13 de setembro de 2019

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00671>

**Increased levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with high intrinsic religiosity among depressed inpatients**

**\*Bruno Paz Mosqueiro<sup>1</sup>, Marcelo Pio de Almeida Fleck<sup>1</sup>, Neusa Sica da Rocha<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

## Carta de Aceitação do Artigo para Publicação

Frontiers: Congratulations! Your manuscript is accepted - 471591

---

De: Frontiers Psychiatry (psychiatry.editorial.office@frontiersin.org)

Para: brunopazmosqueiro@yahoo.com.br

Data: segunda-feira, 19 de agosto de 2019 07:11 BRT

---

Dear Dr Mosqueiro,

Frontiers Psychiatry has sent you a message. Please click 'Reply' to send a direct response

I am pleased to inform you that your manuscript *Increased levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with high intrinsic religiosity among depressed inpatients* has been approved for production and accepted for publication in *Frontiers in Psychiatry*, section *Mood and Anxiety Disorders*.

Manuscript title: *Increased levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with high intrinsic religiosity among depressed inpatients*

Journal: *Frontiers in Psychiatry*, section *Mood and Anxiety Disorders*

Article type: Original Research

Authors: Bruno Paz Mosqueiro, Marcelo Pio de Almeida Fleck, Neusa Sica Rocha

Manuscript ID: 471591

Edited by: Yuan-Pang Wang

Your manuscript is currently being prepared for production, and the abstract or introductory section is available online in provisional form. Please click here to access the final review reports and your manuscript directly: <http://www.frontiersin.org/Review/EnterReviewForum.aspx?activationno=03209123-b772-4d9f-ad23-b4743e5f1745>

You will be contacted as soon as the author proofs are ready for your revisions. Please do not communicate any changes until then.

As an author, it is important that you maintain your Frontiers research network (Loop) profile up to date, as your publication will be linked to your profile allowing you and your other publications to become more discoverable. You can update profile pages (profile pictures, short bio, list of publications) by clicking on this link:

<http://loop.frontiersin.org/people/>

-----  
Tell us what you think!

At Frontiers we are constantly trying to improve our Collaborative Review process and would like to get your feedback on how we did. Please complete our short 3-minute survey and we will donate \$1 to Enfants du Monde, a Swiss non-profit organization:

[https://frontiers.qualtrics.com/jfe/form/SV\\_8q8kYmXRvxBH5at?survey=author&aid=471591&uid=734244](https://frontiers.qualtrics.com/jfe/form/SV_8q8kYmXRvxBH5at?survey=author&aid=471591&uid=734244)

Thank you very much for taking the time to share your thoughts.

Kind Regards,

Frontiers in Psychiatry Editorial Office

Frontiers | Editorial Office - Collaborative Peer Review Team

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

131 Finsbury Pavement, EC2A 1NT London, United Kingdom

Office T 44 203 5144 082

For technical issues, please contact our IT Helpdesk ([support@frontiersin.org](mailto:support@frontiersin.org)) or visit our Frontiers Help Center ([zendesk.frontiersin.org/hc/en-us](https://zendesk.frontiersin.org/hc/en-us)).

## Increased levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with high intrinsic religiosity among depressed inpatients

### Abstract

Recognition of the importance of religion and spirituality in psychiatry is increasing, and several studies have shown a predominantly inverse relationship between religiosity and depression. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a widely studied brain neurotrophin responsible for synaptic plasticity, dendritic and neuronal fiber growth, and neuronal survival. The objective of the present study was to evaluate BDNF levels across high and low intrinsic religiosity (IR) in depressed inpatients. Serum BDNF levels were evaluated from 101 depressed inpatients at hospital admission and 91 inpatients at discharge. Religiosity was assessed using a validated version of the Duke University Religion Index. High IR patients had significantly higher serum BDNF at discharge compared to low IR (52.0 versus 41.3 ng/mL,  $P = 0.02$ ), with a Cohen's  $d$  effect size difference of 0.56. Paired  $t$ -test analysis showed that high IR patients had a statistically significant increase in BDNF levels from admission to discharge ( $43.6 \pm 22.4$  versus  $53.8 \pm 20.6$  ng/mL,  $-1.950$  ( $t$ -statistic),  $P = 0.05$ , Table 2). The relationship between IR and BDNF levels ( $F=6.199$ ,  $p=0.00$ ), was controlled for the effects of depressive symptoms ( $\beta = 2.73$ ,  $P = 0.00$ ) and psychiatric treatments, including SSRI ( $\beta = 0.17$ ,  $P = 0.08$ ), SNRI ( $\beta = -0.23$ ,  $P = 0.02$ ), TCA ( $\beta = -0.17$ ,  $P = 0.10$ ), lithium ( $\beta = 0.29$ ,  $P = 0.00$ ), anticonvulsants ( $\beta = 0.22$ ,  $P = 0.03$ ), antipsychotics ( $\beta = -0.05$ ,  $P = 0.61$ ), and electroconvulsive therapy ( $\beta = 0.00$ ,  $P = 0.98$ ). The current findings suggest a potential pathway to help understand the protective effect of religiosity in depressive disorders.

Key words: depression; brain-derived neurotrophic factor; religion; spirituality.

## Introduction

Over past decades, religion and spirituality have become increasingly important topics in psychiatry research (VanderWeele et al., 2016). Although epidemiological studies in this context have provided evidence for an inverse relationship between religiosity and depression (Harold. G. Koenig et al., 2012), there is limited empirical data on biological correlates that could mediate their relationship (Miller et al., 2012).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the most widely studied brain neurotrophins (Kowianski et al., 2018). BDNF influences synaptic plasticity, dendritic and neuronal fiber growth, promotes neuronal survival (Kowianski et al., 2018), and has been proposed as a biological marker of brain neuroplasticity (Polyakova et al., 2015). Meta-analyses have shown that BDNF concentrations are lower in patients with depression compared to healthy controls and that levels increase with successful antidepressant treatment and/or recovery from depression (Kishi et al., 2017).

Previous studies have reported an association between religious attendance and decreased levels of interleukin-6, a pro-inflammatory cytokine linked to higher mortality in older adults as well as depression (H. G. Koenig et al., 1997; Lutgendorf, Russell, Ullrich, Harris, & Wallace, 2004). Other studies have shown that individuals declaring a higher importance for religion or spirituality had a 90% decreased risk of depression and higher cortical thickness (Miller et al., 2014; Miller et al., 2012). Furthermore, higher intrinsic religiosity has been associated with resilience, quality of life, greater improvement of depressive symptoms, and fewer suicide attempts in a sample of depressed inpatients (Bruno Paz Mosqueiro et al., 2015). Nonetheless, to the best of our knowledge, no previous study has yet evaluated whether religiosity correlates with BDNF levels, especially in depressed subjects. Therefore, the aim of the present study was to evaluate whether serum BDNF levels correlate with intrinsic religiosity in a sample of depressed inpatients.

## **Materials and Methods**

### **Patient sample**

The present study evaluated a subset of patients in a prospective cohort study at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a university hospital and tertiary psychiatric care referral center in southern Brazil. From 634 subjects admitted to inpatient psychiatric care from May 2011 to December 2013, 196 presented with depressive episodes. Of them, serum BDNF levels and complete protocol assessments were consecutively evaluated from 101 depressed inpatients at hospital admission and 91 inpatients at discharge. Written informed consent was obtained from all patients prior to study inclusion according to approval provided by the hospital ethical committee. Patients with clinical comorbidities that could interfere with BDNF analysis (acute or chronic infections, autoimmune or endocrine diseases, neoplasia, etc.), significant cognitive deficits that limited comprehension of self-report instruments, drug or alcohol addiction or dependence as a main diagnostic, and/or current hypomanic or manic episodes were excluded from the present study.

### **Assessments**

Diagnosis of psychiatric disorders was performed using the Brazilian Portuguese version of the Mini International Neuropsychiatric Interview. All subjects meeting criteria for a depressive episode underwent a comprehensive evaluation, including a general protocol with clinical and sociodemographic information and Brazilian Portuguese validated versions of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), General Assessment of Functioning Scale (GAF), Clinical Global Impression (CGI) Scale, and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Resilience scores were evaluated with the Brazilian validated version of the Resilience Scale, a 25-item Likert scale tool with scores ranging from 25 to 175 (higher scores indicate greater resilience). All assessments were performed within the first 72 h of hospital admission and within the 48 h before hospital discharge.

### **Religiosity**

Religiosity was assessed using the Brazilian Portuguese validated version of the Duke University Religion Index (DUREL). The DUREL is a 5-item Likert scale assessment tool with three dimensions of religiosity. The first question evaluates the dimension of organizational religiosity (e.g., church, temple, or institutional attendance), and the second evaluates nonorganizational religiosity (individual religious activities performed in private, such as prayer, religious readings, and meditation). The last three questions comprise the intrinsic

religiosity (IR) dimension, the level of religious commitment and how much religiousness represents a central part of every-day life as a source of belief, motivation, and meaning. IR was chosen as the main dimension of religiosity to predict clinical outcomes in depressed inpatients. Religiosity was assessed at time of hospital discharge, in order to avoid influences of acute psychiatric symptoms at time of admission. Individuals presenting a total score of more than 10 points on the last three questions of the DUREL combined were further categorized into high and low IR groups (Stroppa & Moreira-Almeida, 2013).

### **BDNF levels**

Serum samples were collected within the first 72 h of hospital admission and within the 48 h before discharge. The laboratory research assistants that collect and analyze BDNF serum samples were blinded to clinical and religious measures of depressed patients. Blood samples (10 mL) were drawn by venipuncture into an anticoagulant-free vacuum tube then centrifuged at  $4000 \times g$  for 10 min. Serum was stored at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis. BDNF levels in all samples were analyzed by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the same commercial kit (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA). All samples from all patients were analyzed using the commercial kit on the same date. Serum samples in sample diluent (1:100) were incubated on 96-well microtiter plates (flat-bottom), along with BDNF standards (7.8–500 pg BDNF), for 24 h at  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Plates were then washed four times with wash buffer followed by incubation with a biotinylated mouse antihuman BDNF monoclonal antibody (1:1000 in sample diluent) at room temperature for 3 h. Plates were washed again four times with wash buffer then incubated with a streptavidin-horseradish peroxidase conjugate solution (1:1000 in sample diluent) at room temperature for 1 h. After addition of substrate and stop solution, BDNF content was determined by measuring the absorbance of each sample at 450 nm. The standard curve demonstrates a direct relationship between optical density and BDNF concentration. All BDNF results are expressed in ng/mL.

### **Statistical analysis**

A Kolmogorov-Smirnov (KS) test was applied to assess the normality of the sample distribution. The KS-test indicated that BDNF serum levels at admission (0.89,  $P=0.40$ ) and discharge (0.72,  $p=0.67$ ) were normally distributed. First, a Pearson's correlation analysis was performed to evaluate the correlation between scores of intrinsic religiosity and BDNF serum levels at admission and discharge. A one-tailed analysis was conducted to test for the hypothesis of a positive association between variables. Secondly, depressed inpatients categorized into high and low IR groups. A paired t-test analysis was carried out to determine whether the differences between mean BDNF serum levels from admission to

discharge were different across high and low IR groups of depressed inpatients. In the next step, a multivariate analysis of variance was conducted in order to test for the effects of intrinsic religiosity on BDNF samples analyzed on the same time. BDNF levels at admission and discharge were tested as related dependent variables. High and low intrinsic religiosity groups (high IR=1 vs. low IR=0) were analyzed as a categorical independent variable, and the variables age, sex, depressive symptoms at admission, depressive symptoms at discharge, resilience, and tobacco consumption were tested as covariates. A complementary linear regression analysis evaluated the relationship between intrinsic religiosity (high IR=1 vs. low IR=0) and BDNF serum levels at discharge of psychiatric unit, to control for the effects of psychiatric treatments, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants (TCA), lithium, anticonvulsants, antipsychotics, and electroconvulsive therapy (ECT). Statistical analyses were performed using SPSS version 20 software. Data are presented as means  $\pm$  standard deviations or percentages unless specified otherwise.

## **Results**

### **Sociodemographic and clinical characteristics**

Among the depressed inpatients, 59.3% were female, 92.3% were white, and the mean age was 46.2 years-old. Most individuals presented with severe symptomatology in HAM-D, CGI, and BPRS assessments and reported a mean of 2.8 previous psychiatric admissions. There were no statistically significant differences between low and high IR groups across sociodemographic or clinical characteristics, including age, sex, ethnicity, marital status, education, socioeconomic level, number of previous psychiatric hospitalizations, ECT treatment, length of inpatient treatment, prior or current illicit substance use, previous suicide attempts, current tobacco smoking, and clinical scores regarding depressive symptoms (HAM-D), general psychopathology (CGI, BPRS), and functionality (GAF), at admission or discharge (Table 1). High IR patients were more likely to be using SSRI antidepressants at discharge compared to low IR patients (51.4% versus 29.6%,  $P = 0.05$ ).

### **Religiosity and BDNF levels**

A statistically significant correlation between IR and BDNF serum levels was identified at hospital discharge ( $n=91$ ,  $r=0.19$ , 1-tailed,  $P=0.03$ , figure 1). The correlation was not statically significant between intrinsic religiosity and BDNF serum levels at admission ( $n=101$ ,  $r=0.02$ , 1-tailed,  $P=0.41$ , figure 1).

Comparing categorically IR groups, high IR patients had significantly higher mean serum BDNF levels at discharge compared to low IR patients ( $52.0 \pm 21.3$  versus  $41.3 \pm 16.6$  ng/mL, 2.314 (*t*-statistic),  $P = 0.02$ ). Further analysis showed a moderate difference in serum BDNF levels between the IR groups, with a Cohen's *d* effect size difference of 0.56 (Figure 2). On the other hand, no statistically significant differences in serum BDNF levels were found between low and high IR patients at hospital admission ( $46.4 \pm 16.9$  versus  $45.6 \pm 21.7$  ng/mL, 0.173 (*t*-statistic),  $P = 0.85$ ). Paired *t*-test analysis showed that high IR patients had a statistically significant mean increase in BDNF levels from admission to discharge ( $43.6 \pm 22.4$  to  $53.8 \pm 20.6$  ng/mL, -1.950 (*t*-statistic),  $P = 0.05$ , Table 2). On the other hand, no statistically significant differences in BDNF levels were found between admission and discharge in low IR patients ( $47.6 \pm 15.9$  to  $43.6 \pm 19.6$  ng/mL, 0.84 (*t*-statistic),  $P = 0.40$ , Table 2).

A multivariate analysis of variance was performed to test for the interactions between BDNF samples across low and high IR groups at same time, controlling for covariates (table 3). The results showed a significant effect of the independent categorical variable intrinsic religiosity on BDNF levels (Wilks' Lambda 0.754,  $F(6.199)$ ,  $p < 0.01$ ). The effects were significant controlling for age (Wilks' Lambda 0.963,  $F(0.696)$ ,  $p = 0.50$ ), sex (Wilks' Lambda 0.858,  $F(2975)$ ,  $p = 0.06$ ), resilience (Wilks' Lambda 0.832,  $F(3.646)$ ,  $p = 0.03$ ), depressive symptoms at admission (Wilks' Lambda 0.982,  $F(0.324)$ ,  $p = 0.72$ ), depressive symptoms at discharge (Wilks' Lambda 0.865,  $F(2.816)$ ,  $p = 0.06$ ) and tobacco consumption (Wilks' Lambda 0.854,  $F(3.073)$ ,  $p = 0.05$ ). Univariate testing (between-subjects effects) indicated that the effect of intrinsic religiosity was statistically significant at BDNF levels at discharge ( $F = 12.044$ ,  $p = 0.001$ ).

A complementary linear regression model evaluated the effect of psychiatric inpatient treatment at discharge ( $n = 82$ ,  $R^2 = 0.32$ , adjusted  $R^2 = 0.24$ ,  $P = 0.001$ , Table 4). In this model, IR remained a statistically significant independent variable ( $\beta = 0.26$ ,  $P = 0.01$ ) in relationship to serum BDNF levels at hospital discharge, after controlling for SSRI ( $\beta = 0.17$ ,  $P = 0.08$ ), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor ( $\beta = -0.23$ ,  $P = 0.02$ ), tricyclic antidepressants ( $\beta = -0.17$ ,  $P = 0.10$ ), lithium ( $\beta = 0.29$ ,  $P = 0.00$ ), anticonvulsants ( $\beta = 0.22$ ,  $P = 0.03$ ), antipsychotics ( $\beta = -0.05$ ,  $P = 0.61$ ), and ECT ( $\beta = 0.00$ ,  $P = 0.98$ ).



## Discussion

The present study found higher serum BDNF levels in depressed inpatients with higher IR at the time of discharge from psychiatric hospitalization ( $F=6.199$ ,  $p=0.00$ ). This is the first report of an association between religiosity and BDNF, that, among other effects, might be considered a biological marker of neuroplasticity in patients diagnosed with depression. Furthermore, the correlation between IR and higher BDNF levels identified in the present study is consistent with previous reports showing a mainly protective effect of religiosity in depressive disorders (R. Bonelli, Dew, Koenig, Rosmarin, & Vasegh, 2012). A meta-analysis of 147 studies on religion and depression involving an average of 98,975 individuals found an inverse correlation between religiosity and depression, with a larger protective effect among people under severe life stress (Smith et al., 2003). Moreover, prospective studies have confirmed the protective effect of religiosity on incident depression (Miller et al., 2012) and recovery from a depressive episode (Harold G. Koenig et al., 1998). In our previous study, IR was inversely correlated to suicide risk and directly correlated with resilience and quality of life of depressed inpatients (Bruno Paz Mosqueiro et al., 2015). Taken together with the current results, this suggests BDNF may be one pathway mediating the relationship between religiosity and depression.

BDNF promotes neuronal growth, synaptic plasticity, exerts modulatory effects on gray matter in distinct subregions of the prefrontal cortex (Legge et al., 2015), and plays a key role in memory and cognition (Shimada et al., 2014). In depressed patients, BDNF levels are reportedly reduced and increase as symptoms decrease with antidepressant treatment, supporting the neurotrophic hypothesis of depressive disorders (Castren & Kojima, 2017; Polyakova et al., 2015). Increased BDNF levels were also found following short-term meditation in a 6-week randomized clinical trial in nondepressed adults (Gagrani et al., 2018). One hypothesis to be tested would be that religiosity might exert its protective effects against depression by increasing cortical neuroplasticity and neuroprotection through BDNF. Studies have shown that *BDNF* methylation, which decreases *BDNF* transcription, is associated with depressive-like behavior in mice (Tsankova et al., 2006) and depression in humans (Na et al., 2016). Methylation of the *BDNF* promoter was also found to inversely correlate with cortical thickness in depressed individuals (Na et al., 2016). Furthermore, an empirical study reported that a higher religiosity or spirituality was associated with greater cortical thickness in individuals at high-risk for depression (Miller et al., 2014). Hence, the epigenetic mechanism(s) of *BDNF* methylation, providing a link between environment and changes in brain neurobiology, constitutes a promising pathway for understanding how religiosity may alter adult brain function and plasticity (Borrelli, Nestler, Allis, & Sassone-Corsi, 2008).

The relationship between high IR and serum BDNF levels also provides a new route for understanding the biological effects of religiosity on the brain. Previous studies have

shown an association between religious attendance and lower interleukin-6 levels, an inflammatory marker potentially related to depressive disorders (H. G. Koenig et al., 1997; Lutgendorf et al., 2004). A functional magnetic resonance imaging study of Carmelite nuns showed that recollection of spiritual, mystical experiences correlated with increased blood flow in several cortical areas, including the temporal, caudate, cingulate, orbitofrontal, and prefrontal cortices, considered to be associated with religious experiences and positive emotions (Beauregard & Paquette, 2006). The result of other studies evaluating the neurobiological effect of religiosity on depressed individuals also reinforce the relevance of the current findings, reporting higher religious or spiritual importance to be a predictor of decreased default mode network connectivity, a protective biological marker in individuals at high risk for depression (Miller et al., 2014; Connie Svob et al., 2016).

In the present study, high IR consistently remained a statistically significant variable associated to BDNF at hospital discharge after controlling for different potential confounders, including age, sex, resilience, depressive symptoms, and tobacco consumption and psychiatric treatments. Resilience is thought to be one pathway that could explain the effects of intrinsic religiosity in serum BDNF levels. Notably, in our study, the effects of IR on serum BDNF levels were independent of effects of resilience ( $F=3646$ ,  $p=0.03$ ). A recent meta-analysis showed the relationship between stressful life events and depression was significantly moderated by BDNF levels (Hosang et al., 2014). BDNF has also been significantly associated with adaptive stress-coping strategies in a community setting (Aizawa et al., 2015). Alternatively, the effects of IR on BDNF levels might follow a different pathway apart from stress regulation. For example, a genetic epidemiologic study in twins reported that around 37% of religious well-being variance was explained by genetic factors (Tsuang, Williams, Simpson, & Lyons, 2002). An increase in heritable contributions made by personal religiosity could be associated with a decreased risk of major depressive disorder, leading to distinct biological markers of depressive disorders (Miller et al., 2012).

Our conclusions must be interpreted in face of some limitations. The cross-sectional relationship between BDNF levels at hospital discharge and IR do not allow causal inferences between the variables. Multiple neurobiological and psychosocial factors, not controlled in our study, could also interfere with BDNF levels in depressive disorders in an inpatient psychiatric setting. Another set of imitations are associated with potential error rates regarding multiple statistical analysis in a reduced sample size. The results should be considered as preliminary, and replication studies are necessary for further conclusions. Nevertheless, the consistency of findings controlling for relevant potential confounders, including age, sex, resilience, depressive symptoms, tobacco consumption, and the effect of psychiatric treatments, reinforce the relationship between IR and serum BDNF levels.

## **Conclusion**

The present study revealed that depressed inpatients with a higher IR had higher serum BDNF levels at hospital discharge, suggesting a novel pathway to help understand the protective effects of religiosity on the brain with depressive disorders. These findings provide future approaches for investigation of the neuropsychobiological relationship between religiosity and depression.

## **Acknowledgments**

This study was financed in part by grants from FINEP/HCPA and by the Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES), Finance Code 001.

## **Author Contributions Statement**

Study conception and design: BPM, MF, NR

Acquisition of data: BPM

Analysis and interpretation of data: BPM, MF, NR

Drafting of manuscript: BPM, MF, NR

Critical revision: BPM, MF, NR

## **Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest to report.

## References

- Aizawa, S., Ishitobi, Y., Masuda, K., Inoue, A., Oshita, H., Hirakawa, H., . . . Akiyoshi, J. (2015). Genetic association of the transcription of neuroplasticity-related genes and variation in stress-coping style. *Brain and Behavior*, *5*(9), n/a-n/a. doi:10.1002/brb3.360
- Beauregard, M., & Paquette, V. (2006). Neural correlates of a mystical experience in Carmelite nuns. *Neurosci Lett*, *405*(3), 186-190. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16872743>. doi:10.1016/j.neulet.2006.06.060
- Bonelli, R., Dew, R. E., Koenig, H. G., Rosmarin, D. H., & Vasegh, S. (2012). Religious and Spiritual Factors in Depression: Review and Integration of the Research. *Depression Research and Treatment*, *2012*, 1-8. doi:10.1155/2012/962860
- Borrelli, E., Nestler, E. J., Allis, C. D., & Sassone-Corsi, P. (2008). Decoding the Epigenetic Language of Neuronal Plasticity. *Neuron*, *60*(6), 961-974. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.012
- Castren, E., & Kojima, M. (2017). Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*, *97*(Pt B), 119-126. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425886>. doi:10.1016/j.nbd.2016.07.010
- Gagrani, M., Faiq, M. A., Sidhu, T., Dada, R., Yadav, R. K., Sihota, R., . . . Dada, T. (2018). Meditation enhances brain oxygenation, upregulates BDNF and improves quality of life in patients with primary open angle glaucoma: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci*, *36*(6), 741-753. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400122>. doi:10.3233/RNN-180857
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, *12*, 7. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24433458>. doi:10.1186/1741-7015-12-7
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., & Iwata, N. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*, *8*, 308. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387021>. doi:10.3389/fpsy.2017.00308
- Koenig, H. G., Cohen, H. J., George, L. K., Hays, J. C., Larson, D. B., & Blazer, D. G. (1997). Attendance at religious services, interleukin-6, and other biological parameters of immune function in older adults. *Int J Psychiatry Med*, *27*(3), 233-250. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565726>. doi:10.2190/40NF-Q9Y2-0GG7-4WH6
- Koenig, H. G., George, L. K., & Peterson, B. L. (1998). Religiosity and Remission of Depression in Medically Ill Older Patients. *Am J Psychiatry*, *155*(4), 536-542. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9546001>. doi:10.1176/ajp.155.4.536
- Koenig, H. G., King, D. E., & Carson, V. B. (2012). *Handbook of Religion and Health*. New York, NY: Oxford University Press.
- Kowianski, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waskow, M., Steliga, A., & Morys, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*, *38*(3), 579-593. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28623429>. doi:10.1007/s10571-017-0510-4

- Legge, R. M., Sendi, S., Cole, J. H., Cohen-Woods, S., Costafreda, S. G., Simmons, A., . . . Fu, C. H. (2015). Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on prefrontal regions in major depressive disorder. *Br J Psychiatry, 206*(5), 379-384. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745134>. doi:10.1192/bjp.bp.113.143529
- Lutgendorf, S. K., Russell, D., Ullrich, P., Harris, T. B., & Wallace, R. (2004). Religious participation, interleukin-6, and mortality in older adults. *Health Psychol, 23*(5), 465-475. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367066>. doi:10.1037/0278-6133.23.5.465
- Miller, L., Bansal, R., Wickramaratne, P., Hao, X., Tenke, C. E., Weissman, M. M., & Peterson, B. S. (2014). Neuroanatomical correlates of religiosity and spirituality: a study in adults at high and low familial risk for depression. *JAMA Psychiatry, 71*(2), 128-135. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369341>. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3067
- Miller, L., Wickramaratne, P., Gameroff, M. J., Sage, M., Tenke, C. E., & Weissman, M. M. (2012). Religiosity and major depression in adults at high risk: a ten-year prospective study. *Am J Psychiatry, 169*(1), 89-94. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865527>. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10121823
- Mosqueiro, B. P., da Rocha, N. S., & Fleck, M. P. d. A. (2015). Intrinsic religiosity, resilience, quality of life, and suicide risk in depressed inpatients. *J Affect Disord, 179*, 128-133. doi:10.1016/j.jad.2015.03.022
- Na, K. S., Won, E., Kang, J., Chang, H. S., Yoon, H. K., Tae, W. S., . . . Ham, B. J. (2016). Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. *Sci Rep, 6*, 21089. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26876488>. doi:10.1038/srep21089
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord, 174*, 432-440. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25553404>. doi:10.1016/j.jad.2014.11.044
- Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., . . . Suzuki, T. (2014). A Large, Cross-Sectional Observational Study of Serum BDNF, Cognitive Function, and Mild Cognitive Impairment in the Elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience, 6*. doi:10.3389/fnagi.2014.00069
- Smith, T. B., McCullough, M. E., & Poll, J. (2003). Religiousness and depression: Evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychological Bulletin, 129*(4), 614-636. doi:10.1037/0033-2909.129.4.614
- Stroppa, A., & Moreira-Almeida, A. (2013). Religiosity, mood symptoms, and quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord, 15*(4), 385-393. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601141>. doi:10.1111/bdi.12069
- Svob, C., Wang, Z., Weissman, M. M., Wickramaratne, P., & Posner, J. (2016). Religious and spiritual importance moderate relation between default mode network connectivity and familial risk for depression. *Neuroscience Letters, 634*, 94-97. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.009
- Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and

- antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9(4), 519-525. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16501568>. doi:10.1038/nn1659
- Tsuang, M. T., Williams, W. M., Simpson, J. C., & Lyons, M. J. (2002). Pilot study of spirituality and mental health in twins. *Am J Psychiatry*, 159(3), 486-488. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870019>. doi:10.1176/appi.ajp.159.3.486
- VanderWeele, T. J., Li, S., Tsai, A. C., & Kawachi, I. (2016). Association Between Religious Service Attendance and Lower Suicide Rates Among US Women. *JAMA Psychiatry*, 73(8), 845-851. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367927>. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1243
- Wagnild, G. M. (2014). *The Resilience Scale User's Guide* (P. E. Guinn Ed.). Montana, United States of America: Resilience Center.

Table 1. Socio-Demographic and Clinical Variables in Low and High Intrinsic Religious Depressed Inpatients (n=101)

| (%)                                      | Low IR        | High IR        | Statist*         | P-value        |
|------------------------------------------|---------------|----------------|------------------|----------------|
| Female                                   | 33.3%         | 44.6%          | 1.033            | 0.36           |
| Ethnicity                                |               |                |                  |                |
| White                                    | 92.6%         | 81.9%          | 1.73             | 0.22           |
| Non-White                                | 7.4%          | 18.1%          |                  |                |
| Marital Status                           |               |                |                  |                |
| Single                                   | 34.6%         | 31.5%          |                  |                |
| Married                                  | 34.6%         | 45.2%          | 1.78             | 0.61           |
| Separated                                | 23.1%         | 20.5%          |                  |                |
| Widowed                                  | 7.7%          | 2.7%           |                  |                |
| Education, years of study                |               |                |                  |                |
| Occupation                               |               |                |                  |                |
| Student                                  | 3.8%          | 1.4%           |                  |                |
| Employed                                 | 26.9%         | 30.6%          | 1.78             | 0.93           |
| Unemployed                               | 15.4%         | 22.2%          |                  |                |
| Stay at home                             | 7.7%          | 4.2%           |                  |                |
| Health Insurance                         | 26.9%         | 26.4%          |                  |                |
| Retired                                  | 11.5%         | 8.3%           |                  |                |
| Prefer not to mention                    | 7.7%          | 6.9%           |                  |                |
| Performed ECT (yes/no)                   | 44.4%         | 27.0%          | 2.77             | 0.09           |
| Illicit Substance Use Lifetime (yes/no)  | 22.2%         | 30.4%          | 0.44             | 0.50           |
| Tobacco consumption (yes/no)             | 45.5%         | 34.6%          | 0.77             | 0.43           |
| Suicide Attempts (yes/no)                | 66.7%         | 64.4%          | 0.04             | 0.83           |
| Previous Mania                           | 33.3%         | 33.8%          | 0.00             | 0.96           |
| Previous Hypomania                       | 14.8%         | 8.2%           | 0.95             | 0.32           |
| SSRI Discharge                           | 29.6%         | 51.4%          | 3.76             | <b>0.05**</b>  |
| TCA Discharge                            | 3.7%          | 6.8%           | 0.33             | 0.56           |
| SNRIs Discharge                          | 11.1%         | 5.4%           | 0.99             | 0.31           |
| Mood stabilizers                         | 22.2%         | 29.7%          | 0.55             | 0.45           |
| Antipsychotics                           | 70.4%         | 63.5%          | 0.41             | 0.52           |
| <b>(Means)</b>                           | <b>Low IR</b> | <b>High IR</b> | <b>Statist**</b> | <b>P-value</b> |
| Age                                      | 46.5          | 45.2           | 0.41 (t)         | 0.68           |
| Number of Psychiatry Hospital Admissions | 2.59          | 2.99           | 982.0 (M)        | 0.97           |
| Length of Inpatient Care in Days         | 27.5          | 30.8           | 962.0 (M)        | 0.77           |
| Number of Lifetime Suicide Attempts      | 2.04          | 1.80           | 634.0 (M)        | 0.77           |
| CIRS Global Scores                       | 1.21          | 1.38           | -1.50 (t)        | 0.13           |
| HAM-D Admission                          | 22.6          | 23.2           | -0.39 (t)        | 0.69           |
| HAM-D Discharge                          | 8.32          | 7.26           | 0.89 (t)         | 0.37           |
| BPRS Admission                           | 21.5          | 24.4           | -1.23 (t)        | 0.22           |
| BPRS Discharge                           | 9.73          | 9.02           | 0.39 (t)         | 0.69           |
| CGI Admission                            | 5.00          | 5.35           | 659.5 (M)        | 0.11           |
| CGI Discharge                            | 3.38          | 3.23           | 575.5 (M)        | 0.11           |
| Resilience (RS)                          | 112.0         | 133.1          | -3.10 (t)        | <b>0.00***</b> |

\*Chi-Square tests for categorical variables, t-test (t) and Mann-Whitney (M) tests for mean values.

\*\*Statistically significant values in bold for p<0.05. \*\*\* Statistically significant values in bold for p<0.01.



Table 2. Paired t-test analysis of serum BDNF levels (ng/mL) across high and low Intrinsic religiosity groups of depressed inpatients

| <b>Intrinsic Religiosity (t-test)</b>        | <u>Admission (n=101)</u> | <u>Discharge (n=91)</u> | Statist | P-value     |
|----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|-------------|
| Low IR                                       | 46.4 (16.9)              | 41.3 (16.6)             | 0.173   | 0.85        |
| High IR                                      | 45.6 (21.7)              | 52.0 (21.3)             | 2.314   | <b>0.02</b> |
| <b>Intrinsic Religiosity (paired t-test)</b> | <u>Admission</u>         | <u>Discharge</u>        |         |             |
| Low IR (n=29)                                | 47.6 (15.9)*             | 43.6 (19.6)             | 0.84    | 0.40        |
| High IR (n=60)                               | 46.3 (22.4)              | 53.8 (20.6)             | -1.950  | <b>0.05</b> |

\*Mean values and std. deviation ( $\pm$ SD). \*Statistically significant values in bold for  $P < 0.05$ .

Table 3. Multivariate tests of BDNF serum levels (ng/mL) and intrinsic religiosity in depressed inpatients

| Independent variable                     | Wilks' Lambda | F     | Sig.    |
|------------------------------------------|---------------|-------|---------|
| Intrinsic religiosity (high=1 vs. low=0) | 0.754         | 6.199 | 0.005** |
| <b>Covariates</b>                        |               |       |         |
| Age                                      | 0.963         | 0.696 | 0.50    |
| Sex                                      | 0.858         | 2.975 | 0.06    |
| Resilience Scale (RS-14)                 | 0.832         | 3.646 | 0.03*   |
| Depressive symptoms admission (HAM-D)    | 0.982         | 0.324 | 0.72    |
| Depressive symptoms discharge (HAM-D)    | 0.865         | 2.816 | 0.07    |
| Tobacco consumption                      | 0.854         | 3.073 | 0.05*   |

**Multivariate test of BDNF serum levels at time of admission and discharge of depressed inpatients (MANCOVA)** | 1. Dependent variables: BDNF serum levels at admission and BDNF serum levels at discharge. 2. Independent variable: high and low intrinsic religiosity (high=1). 3 Covariates: age, sex, resilience scale, HAM-D at admission, HAM-D at discharge, tobacco consumption (yes=1). \*Significant for  $p < 0.05$ ; \*\*Significant for a  $p < 0.01$ .

Table 4. Multilinear Regression of BDNF serum levels (ng/mL) at hospital discharge in depressed inpatients controlling for psychiatric treatments (n=82)

|                                  | Unstandardized    | Standardized         | T      | Sig.        | Colinearity Statistics |       |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|--------|-------------|------------------------|-------|
|                                  | Coefficients<br>B | Coefficients<br>Beta |        |             | Tolerance              | VIF   |
| Intrinsic Religiosity (Low/High) | 11949             | 0.26                 | 2.635  | <b>0.01</b> | 0.919                  | 1.088 |
| SSRI                             | 7248              | 0.17                 | 1.731  | 0.08        | 0.871                  | 1.149 |
| SNRI                             | -17.059           | -0.23                | -2.284 | <b>0.02</b> | 0.876                  | 1.141 |
| TCA                              | -12.469           | -0.17                | -1.663 | 0.10        | 0.869                  | 1.150 |
| Lithium                          | 16.676            | 0.29                 | 3.056  | <b>0.00</b> | 0.961                  | 1.041 |
| Anticonvulsants                  | 12.102            | 0.22                 | 2.196  | <b>0.03</b> | 0.887                  | 1.127 |
| Antipsychotics                   | -2.327            | -0.05                | -0.050 | 0.61        | 0.925                  | 1.081 |
| ECT                              | 0.112             | 0.00                 | 0.024  | 0.98        | 0.919                  | 1.088 |

Dependent variable: BDNF serum levels at discharge (R Square 0.32, Adjusted R Square 0.24, p=0.001).

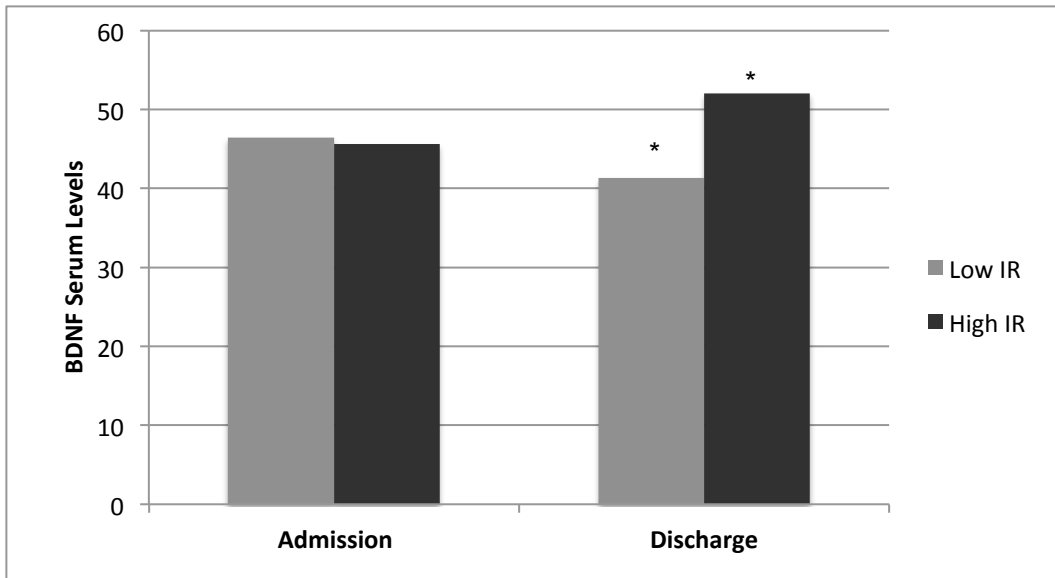
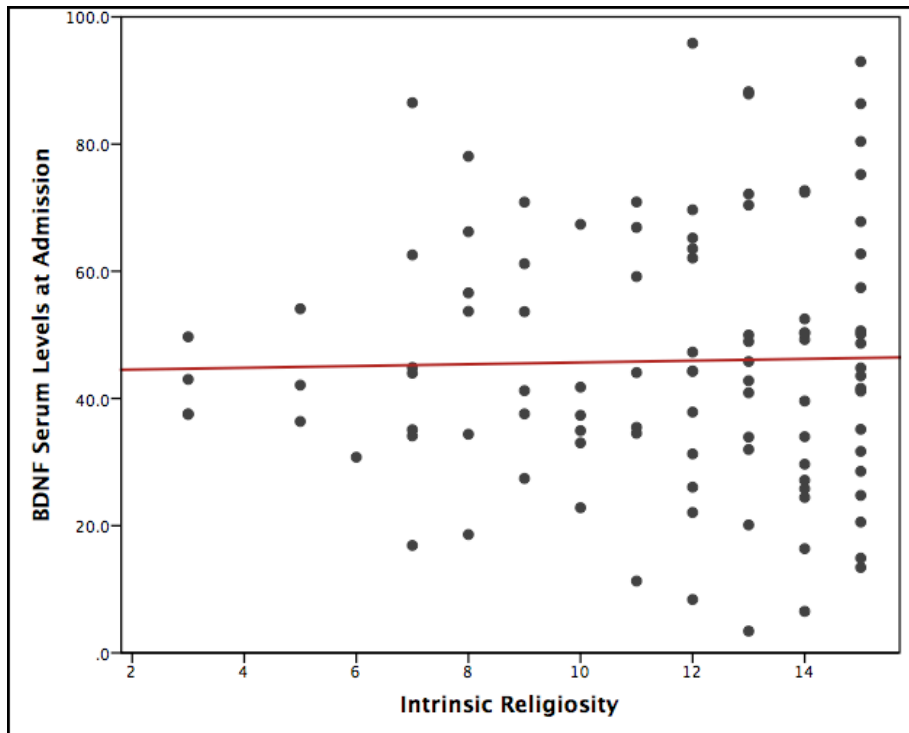


Figure 2. **Intrinsic Religiosity and BDNF serum levels of Depressed Inpatients** | BDNF serum levels (ng/mL) at time of hospital admission (46.4 vs. 45.6,  $p=0.85$ ,  $n=101$ ) and discharge (41.3 vs. 52.0,  $p=0.02$ ,  $n=91$ ) in Low and High Intrinsic Religiosity Depressed Inpatients. \*Statistically significant difference between groups ( $p<0.05$ ).

A.



B.

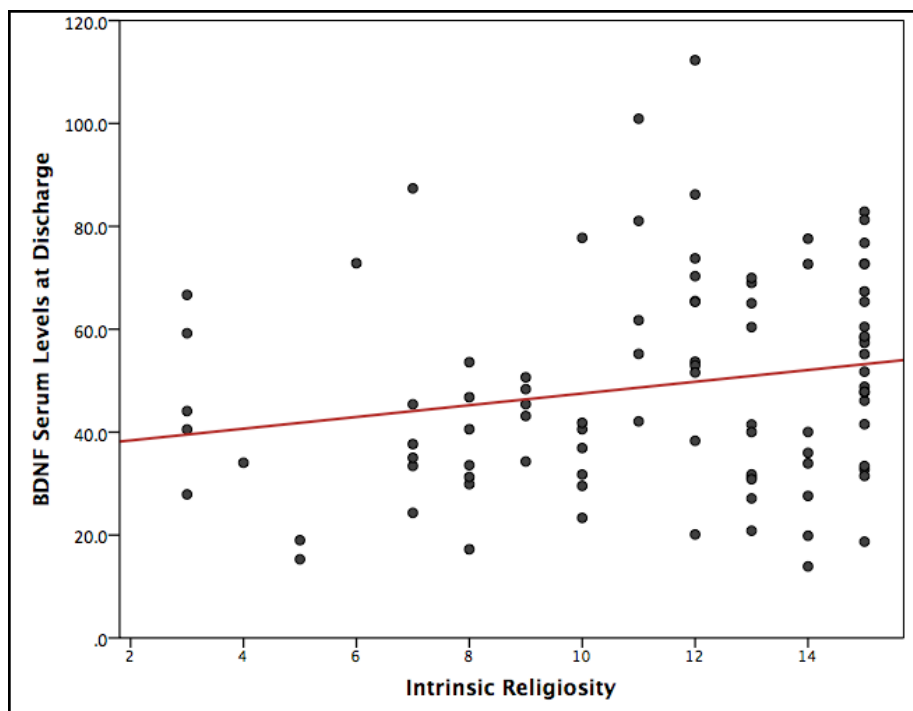


Figure 1. **Scatter plot of correlations between intrinsic religiosity and BDNF serum levels of depressed inpatients** | A. Pearson's correlation coefficient scatter plot of BDNF serum levels (ng/mL) at time of hospital admission (n=101,  $r=0.02$ ,  $P=0.41$ ). B. Pearson's correlation coefficients of BDNF serum levels (ng/mL) at time of hospital discharge (n=91,  $r=0.19$ ,  $P=0.03$ ).

## 8. ARTIGO #2

**Versão submetida para periódico:** Psychological Medicine

**Fator de Impacto:** 5.61

**Data Submissão:** 04.05.2020

**Status:** Submitted to the Journal

### **Exploring Connections between Religiosity/Spirituality, Positive Mental Health, and Depressive Symptoms in Patients with Depression: A Network Analysis Approach**

**Bruno Paz Mosqueiro<sup>1,2</sup>;**  
**Jacson Feiten<sup>1,2</sup>;**  
**Mariana Uequet<sup>1,2</sup>;**  
**Mateus Messinger<sup>1,2</sup>;**  
**Marco Antônio Caldieraro<sup>1,2</sup>;**  
**Marcelo Pio de Almeida Fleck<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento UFRGS, Brasil

<sup>2</sup> Centro de Pesquisa Clínica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## 9. ARTIGO #3

**Versão submetida para periódico:** Journal of Affective Disorders

**Fator de Impacto:** 4.08

**Data Submissão:** 04/05/2020

**Status:** under review

### **Religiosity, spirituality, suicide risk and remission of depressive symptoms: a 6-month prospective study of tertiary care Brazilian patients**

**Bruno Paz Mosqueiro<sup>1,2</sup>;**  
**Mateus Messinger<sup>1,2</sup>;**  
**Felipe Bauer Pinto da Costa<sup>1,2</sup>;**  
**Marco Antônio Caldieraro<sup>1,2</sup>;**  
**John Peteet<sup>3,4</sup>;**  
**Marcelo Pio de Almeida Fleck<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento UFRGS, Brasil

<sup>2</sup>Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup>Department of Psychiatry Brigham and Women's Hospital

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Harvard Medical School

**10. ARTIGO #4**

**Versão submetida para periódico:** Brazilian Journal of Psychiatry

**Fator de Impacto:** 2.44

**Status:** with Editor

**Patient perspectives on spirituality and depression: Interest in spiritually integrated care among depressed patients in Brazil**

**Bruno Paz Mosqueiro<sup>1</sup>;**  
**William Barcelos<sup>1</sup>;**  
**Mateus Messinger<sup>1</sup>;**  
**Marco Antonio Caldieraro<sup>1</sup>;**  
**David H. Rosmarin<sup>2</sup>;**  
**Marcelo Pio de Almeida Fleck<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento UFRGS, Brazil

<sup>2</sup> McLean Hospital, Harvard Medical School, USA



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perspectivas históricas relacionando religiosidade à psicopatologia, desde autores no início do século XX como Sigmund Freud ou Albert Ellis, perpassando menções a R/E de forma predominante ligada a sintomas ou transtornos mentais em publicações e textos psiquiátricos de referência, contribuíram para distanciamento dos profissionais da saúde do estudo e entendimento do papel da religiosidade e espiritualidade na saúde mental (Koenig et al., 2020). Entretanto, evidências científicas das últimas décadas confirmam uma relação predominantemente positiva da R/E para saúde mental, bem-estar e qualidade de vida das pessoas (Cloninger, 2006). Além disso, muitos estudos corroboram o interesse de muitos pacientes em abordar essa temática em seus atendimentos de saúde (Rosmarin et al., 2015). Efeitos relevantes e consistentes da R/E são observados na prevenção e tratamento da depressão e ainda mais significativos para prevenção do suicídio e uso de substâncias (Koenig et al., 2020).

Nesse sentido a presente tese de Doutorado contribui para pesquisa e prática clínica na psiquiatria a partir da investigação dos efeitos da religiosidade e espiritualidade sobre diversas perspectivas em pacientes graves com depressão. Como contribuição relevante, traz evidências sobre o impacto da R/E na depressão a partir da consideração cultural e de crenças de pacientes brasileiros. Os estudos apresentados identificam a importância do tema percebido pelos pacientes, apresentam possíveis mediadores de efeito da R/E na depressão e ressaltam os efeitos significativos da R/E em desfechos clínicos relevantes no tratamento da depressão.

Como achados significativos destacamos no Artigo#1 a identificação de correlações significativas entre religiosidade intrínseca e níveis maiores de BDNF séricos em pacientes com depressão internados em Unidade Psiquiátrica. Trata-se de estudo original, que contribui para pesquisa internacional e entendimento de mediadores biológicos dos efeitos da religiosidade e espiritualidade na depressão. Os achados do estudo identificam efeito significativo da religiosidade intrínseca sobre BDNF, marcador biológico associado a recuperação de sintomas depressivos e possível marcador neuroplasticidade cerebral. Os achados estão de acordo com literatura científica recente que relaciona maior religiosidade a efeitos protetores para depressão, incluindo dados de estudos prospectivos consistentes relacionando a R/E a menor incidência de depressão e maior recuperação de sintomas depressivos, além de achados de maior espessura cortical em indivíduos que relatam que a R/E possui maior importância em suas vidas.

No Artigo#2 exploramos possíveis relações entre domínios da R/E, fatores positivos e sintomas depressivos, utilizando metodologia de análise estatística de redes (*network analysis*). Trata-se de estudo original, utilizando metodologia de análise estatística não

direcionada (*data-driven*) com crescente uso em estudos sobre depressão. As análises de rede permitem a visualização das relações entre os diversos domínios da R/E e depressão, e permitem um entendimento de quais características possuem maior relevância ou centralidade na rede. Além disso, contribuem para identificação de possíveis mecanismos de ação da R/E a partir do entendimento das relações entre as variáveis estudadas. Entre os achados relevantes do estudo, identificamos o papel dos fatores positivos (e.g. resiliência, esperança, força espiritual, bem-estar espiritual e propósito) como potenciais caminhos ou mediadores de efeito da religiosidade nos sintomas depressivos. Os diversos domínios da religiosidade avaliados através da Escala de Religiosidade de Duke (organizacional, não-organizacional e intrínseca) apresentam relações independentes com fatores positivos avaliados através do instrumento de qualidade de vida relacionada a religiosidade, espiritualidade e crenças pessoais da OMS (WHOQOL-SRPB). De forma interessante, e de acordo com estudos descritos na literatura, a percepção de suporte social não se mostrou como mediador central dos efeitos positivos da religiosidade na depressão, apresentando efeitos independentes com o instrumento WHOQOL-SRPB.

No Artigo#3 identificamos o efeito clínico relevante da religiosidade organizacional (especificamente frequência a encontros religiosos) como principal preditor de remissão de sintomas depressivos em seguimento prospectivo de 6 meses de pacientes com depressão. Conforme achados do estudo, pacientes com maior frequência a encontros religiosos apresentaram 83% maiores chances de remissão dos sintomas ao longo dos 6 meses de seguimento comparados aos pacientes com menor frequência a encontros religiosos. Além disso, dimensões da R/E como religiosidade intrínseca, religiosidade organizacional, e escores do WHOQOL-SRPB foram relacionados de forma significativa e inversa aos escores de risco de suicídio dos pacientes com depressão. Ressalta-se a relevância dos resultados em uma amostra de pacientes graves, com múltiplas comorbidades clínicas e vulnerabilidades psicossociais e a importância de abordar a temática na prática clínica psiquiátrica. Tais achados reforçam a importância clínica da R/E como fator potencialmente associado a desfechos relevantes, incluindo risco de suicídio e melhora de sintomas depressivos ao longo do tratamento.

No Artigo#4, por fim, identificamos a importância do tema para os pacientes, incluindo o interesse na integração da R/E no seu tratamento e participação em psicoterapias integradas a espiritualidade. De forma surpreendente, a maior parte dos pacientes refere nunca ter sido questionado por profissionais da saúde sobre sua religiosidade ou espiritualidade. Além disso, a maior parte dos pacientes relata interesse em participar de uma psicoterapia integrada a espiritualidade, modalidade de tratamento que inclui aspectos ligados a R/E dos pacientes nos modelos de psicoterapia convencionais. O estudo demonstra o hiato existente entre a importância que os pacientes dão para o tema, e o pouco investimento dos profissionais de saúde para avaliá-lo. Tais resultados reforçam a

importância de iniciativas que promovam educação e treinamentos para melhorar a avaliação e compreensão do tema na psiquiatria e saúde mental.

Como perspectivas futuras destacamos a relevância da pesquisa científica e olhar investigativo para aprofundar o entendimento sobre os mecanismos através dos quais a R/E exerce seus efeitos na saúde mental, incluindo fatores biológicos e psicossociais, em diferentes culturas e cenários clínicos. Adicionalmente, identificamos a relevância de estudos com estratégias de integração da espiritualidade na avaliação e prática clínica de forma ética, aberta, e baseada em evidências. Intervenções integradas a espiritualidade constituem recursos relevantes para aprimorar estratégias de tratamento baseadas nos interesses dos pacientes, incluindo fatores que podem melhorar desfechos da depressão e prevenção ao suicídio. Além disso, se torna de grande importância o ensino e educação continuada sobre religiosidade e espiritualidade de modo a ampliar as possibilidades dos profissionais de saúde para abordar a temática da melhor forma na prática clínica.

Ressaltamos, enfim, a importante contribuição da ciência e da pesquisa na investigação e do entendimento de temas ligados a religiosidade e espiritualidade, e a importante contribuição e dedicação dos pacientes participantes dos estudos, permitindo novos olhares e perspectivas sobre esse tema, de grande relevância para população brasileira e mundial e em especial para muitos outros pacientes em tratamento da depressão.

## 11. REFERENCIAS

- Aizawa, S., Ishitobi, Y., Masuda, K., Inoue, A., Oshita, H., Hirakawa, H., . . . Akiyoshi, J. (2015). Genetic association of the transcription of neuroplasticity-related genes and variation in stress-coping style. *Brain and Behavior*, 5(9), n/a-n/a. doi:10.1002/brb3.360
- Alimujiang, A., Wiensch, A., Boss, J., Fleischer, N. L., Mondul, A. M., McLean, K., . . . Pearce, C. L. (2019). Association Between Life Purpose and Mortality Among US Adults Older Than 50 Years. *JAMA Netw Open*, 2(5), e194270. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4270
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiat.*, 22, 106-115.
- Anderson, J. W., & Nunnelley, P. A. (2016). Private prayer associations with depression, anxiety and other health conditions: an analytical review of clinical studies. *Postgrad Med*, 128(7), 635-641. doi:10.1080/00325481.2016.1209962
- Anderson, N., Heywood-Everett, S., Siddiqi, N., Wright, J., Meredith, J., & McMillan, D. (2015). Faith-adapted psychological therapies for depression and anxiety: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 176, 183-196. doi:10.1016/j.jad.2015.01.019
- Anyfantakis, D., Symvoulakis, E. K., Linardakis, M., Shea, S., Panagiotakos, D., & Lionis, C. (2015). Effect of religiosity/spirituality and sense of coherence on depression within a rural population in Greece: the Spili III project. *BMC Psychiatry*, 15, 173. doi:10.1186/s12888-015-0561-3
- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health*, 15(7). doi:10.3390/ijerph15071425
- Baetz, M., Griffin, R., Bowen, R., & Marcoux, G. (2004). Spirituality and psychiatry in Canada: psychiatric practice compared with patient expectations. *Can J Psychiatry*, 49(4), 265-271. doi:10.1177/070674370404900407
- Baeza, F. L. C., Caldieraro, M. A., Pinheiro, D. O., & Fleck, M. P. (2010). Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Measure of Parental Style (MOPS) - a self-reported scale - according to the International Society for the Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) recommendations. *Rev Bras Psiquiat.*, 32. doi:doi.org/10.1590/S1516-44462010000200011
- Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*, 319(13), 1317-1318. doi:10.1001/jama.2017.18391
- Beard, C., Millner, A. J., Forgeard, M. J., Fried, E. I., Hsu, K. J., Treadway, M. T., . . . Bjorgvinsson, T. (2016). Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychol Med*, 46(16), 3359-3369. doi:10.1017/S0033291716002300
- Beauregard, M., & Paquette, V. (2006). Neural correlates of a mystical experience in Carmelite nuns. *Neurosci Lett*, 405(3), 186-190. doi:10.1016/j.neulet.2006.06.060
- Beijers, L., Wardenaar, K. J., van Loo, H. M., & Schoevers, R. A. (2019). Data-driven biological subtypes of depression: systematic review of biological approaches to depression subtyping. *Mol Psychiatry*, 24(6), 888-900. doi:10.1038/s41380-019-0385-5
- Best, M., Butow, P., & Olver, I. (2015). Do patients want doctors to talk about spirituality? A systematic literature review. *Patient Educ Couns*, 98(11), 1320-1328. doi:10.1016/j.pec.2015.04.017

- Bonelli, R., Dew, R. E., Koenig, H. G., Rosmarin, D. H., & Vasegh, S. (2012). Religious and Spiritual Factors in Depression: Review and Integration of the Research. *Depression Research and Treatment*, 2012, 1-8. doi:10.1155/2012/962860
- Bonelli, R. M., & Koenig, H. G. (2013). Mental disorders, religion and spirituality 1990 to 2010: a systematic evidence-based review. *J Relig Health*, 52(2), 657-673. doi:10.1007/s10943-013-9691-4
- Borrelli, E., Nestler, E. J., Allis, C. D., & Sassone-Corsi, P. (2008). Decoding the Epigenetic Language of Neuronal Plasticity. *Neuron*, 60(6), 961-974. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.012
- Bosworth, H. B., Park, K. S., McQuoid, D. R., Hays, J. C., & Steffens, D. C. (2003). The impact of religious practice and religious coping on geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18(10), 905-914. doi:10.1002/gps.945
- Braam, A. W., & Koenig, H. G. (2019). Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *J Affect Disord*, 257, 428-438. doi:10.1016/j.jad.2019.06.063
- Braam, A. W., Schrier, A. C., Tuinebreijer, W. C., Beekman, A. T., Dekker, J. J., & de Wit, M. A. (2010). Religious coping and depression in multicultural Amsterdam: a comparison between native Dutch citizens and Turkish, Moroccan and Surinamese/Antillean migrants. *J Affect Disord*, 125(1-3), 269-278. doi:10.1016/j.jad.2010.02.116
- Brietzke, E., Kauer Sant'anna, M., Jackowski, A., Grassi-Oliveira, R., Bucker, J., Zugman, A., . . . Bressan, R. A. (2012). Impact of childhood stress on psychopathology. *Braz J Psychiatry*, 34(4), 480-488. doi:10.1016/j.rbp.2012.04.009
- Caldieraro, M. A., Baeza, F. L., Pinheiro, D. O., Ribeiro, M. R., Parker, G., & Fleck, M. P. (2013). Clinical differences between melancholic and nonmelancholic depression as defined by the CORE system. *Compr Psychiatry*, 54(1), 11-15. doi:10.1016/j.comppsy.2012.05.012
- Captari, L. E., Hook, J. N., Hoyt, W., Davis, D. E., McElroy-Heltzel, S. E., & Worthington, E. L., Jr. (2018). Integrating clients' religion and spirituality within psychotherapy: A comprehensive meta-analysis. *J Clin Psychol*, 74(11), 1938-1951. doi:10.1002/jclp.22681
- Caribe, A. C., Studart, P., Bezerra-Filho, S., Brietzke, E., Nunes Noto, M., Vianna-Sulzbach, M., . . . Miranda-Scippa, A. (2015). Is religiosity a protective factor against suicidal behavior in bipolar I outpatients? *J Affect Disord*, 186, 156-161. doi:10.1016/j.jad.2015.07.024
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi:10.1126/science.1083968
- Castren, E., & Kojima, M. (2017). Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*, 97(Pt B), 119-126. doi:10.1016/j.nbd.2016.07.010
- Chang, W. C., Wong, C. S. M., Or, P. C. F., Chu, A. O. K., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., . . . Chen, E. Y. H. (2019). Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. *Psychol Med*, 1-9. doi:10.1017/S0033291719002113
- Chen, Y., & VanderWeele, T. J. (2020). Spirituality, Religion and Suicide. In D. H. Rosmarin & H. Koenig (Eds.), *Handbook of Spirituality, Religion and Mental Health*. United Kingdom: Elsevier.

- Cho, Y., Lee, J. K., Kim, D. H., Park, J. H., Choi, M., Kim, H. J., . . . Park, Y. G. (2019). Factors associated with quality of life in patients with depression: A nationwide population-based study. *PLoS One*, *14*(7), e0219455. doi:10.1371/journal.pone.0219455
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., . . . Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357-1366. doi:10.1016/s0140-6736(17)32802-7
- Cloninger, C. R. (2006). The science of well-being: an integrated approach to mental health and its disorders. *World Psychiatry*, *5*.
- Cook, C. C. H. (2011). The faith of the psychiatrist. *Mental Health, Religion & Culture*, *14*(1), 9-17. doi:10.1080/13674671003622673
- Corrêa, A. A. M., Moreira-Almeida, A., Menezes, P. R., Vallada, H., & Scazufca, M. (2011). Investigating the role played by social support in the association between religiosity and mental health in low income older adults: results from the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Braz J Psych*, *33*.
- Cramer, A. O., Van Borkulo, C. D., Giltay, E. J., Van der Maas, H. L., Kendler, K. S., Scheffer, M., & Borsboom, D. (2016). Major Depression as a Complex Dynamic System. *PLoS One*, *11*(12), e0167490. doi:10.1371/journal.pone.0167490
- Cuijpers, P., Donker, T., Weissman, M. M., Ravitz, P., & Cristea, I. A. (2016). Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, *173*(7), 680-687. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15091141
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2010). Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull*, *36*(6), 1061-1062. doi:10.1093/schbul/sbq108
- Dong, M., Zeng, L. N., Lu, L., Li, X. H., Ungvari, G. S., Ng, C. H., . . . Xiang, Y. T. (2019). Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*, *49*(10), 1691-1704. doi:10.1017/S0033291718002301
- DSM-5. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5* (Fifth Edition ed.): American Psychiatric Association.
- Dunner, D. L., Rush, A. J., Russell, J. M., Burke, M., Woodard, S., Wingard, P., & Allen, J. (2006). Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, *67*(5), 688-695. doi:10.4088/jcp.v67n0501
- Eckhart, M. (1327). *The Complete Mystical Works of Meister Eckhart, Sermon Eighty-Three* (2009). New York: The Crossroad Publishing Company.
- Fazel, S., & Runeson, B. (2020). Suicide. *N Engl J Med*, *382*(3), 266-274. doi:10.1056/NEJMr1902944
- Fekadu, A., Donocik, J. G., & Cleare, A. J. (2018). Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 100. doi:10.1186/s12888-018-1679-x
- Fleck, M. P., Berlim, M. T., Lafer, B., Sougey, E. B., Porto, J. A., Brasil, M. A., . . . Hetem, L. A. (2009). Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Full version). *Rev Bras Psiquiat.*, *31*, 7-17.
- Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., & Pinzon, V. (2000). [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of

- quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*, 34(2), 178-183. doi:10.1590/s0034-89102000000200012
- Fowler, J. W. (1981). *Stages of Faith: The Psychology of Human Development and the Quest for Meaning*: New York: Harper & Row.
- Gagrani, M., Faiq, M. A., Sidhu, T., Dada, R., Yadav, R. K., Sihota, R., . . . Dada, T. (2018). Meditation enhances brain oxygenation, upregulates BDNF and improves quality of life in patients with primary open angle glaucoma: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci*, 36(6), 741-753. doi:10.3233/RNN-180857
- Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, J. A. (2009). What did STAR-D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60(11). doi:https://doi.org/10.1176/ps.2009.60.11.1439
- Gradus, J. L., Rosellini, A. J., Horvath-Puho, E., Street, A. E., Galatzer-Levy, I., Jiang, T., . . . Sorensen, H. T. (2019). Prediction of Sex-Specific Suicide Risk Using Machine Learning and Single-Payer Health Care Registry Data From Denmark. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2905
- Grassi-Oliveira, R., Cogo-Moreira, H., Salum, G. A., Brietzke, E., Viola, T. W., Manfro, G. G., . . . Artech, A. X. (2014). Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PLoS One*, 9(1), e87118. doi:10.1371/journal.pone.0087118
- Griep, R. H., Chor, D., Faerstein, E., Werneck, G. L., & Lopes, C. S. (2005). Construct validity of the Medical Outcomes Study's social support scale adapted to Portuguese in the Pró-Saúde Study. *Cad. Saúde Pública*, 21(3), 703-714. doi:doi: 10.1590/S0102-311X2005000300004
- Gureje, O., Nortje, G., Makanjuola, V., Oladeji, B. D., Seedat, S., & Jenkins, R. (2015). The role of global traditional and complementary systems of medicine in the treatment of mental health disorders. *The Lancet Psychiatry*, 2(2), 168-177. doi:10.1016/s2215-0366(15)00013-9
- Hackett, C., Grim, B. J., Cooperman, A., Ochoa, J. C., Gao, C., Shi, A. F., . . . Lugo, L. (2012). The Global Religious Landscape. A Report on the Size and Distribution of the World's Major Religious Groups as of 2010. *Pew Research Center*, 3-82. Retrieved from <http://www.pewforum.org/global-religious-landscape.aspx>
- Hamilton, M. (1967). Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6(4), 278-296. doi:DOI: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x
- Haslbeck, J. M. B., & Waldorp, L. J. (2019). mgm: Estimating Time-Varying Mixed Graphical Models in High-Dimensional Data. *Journal of Statistical Software*, VV(II), 1-49.
- Herrman, H., Kieling, C., McGorry, P., Horton, R., Sargent, J., & Patel, V. (2018). Reducing the global burden of depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(18)32408-5
- Heyland, D. K., Dodek, P., Rocker, G., Groll, D., Gafni, A., Pichora, D., . . . Canadian Researchers End-of-Life, N. (2006). What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members. *CMAJ*, 174(5), 627-633. doi:10.1503/cmaj.050626
- Holvast, F., Burger, H., de Waal, M. M., van Marwijk, H. W., Comijs, H. C., & Verhaak, P. F. (2015). Loneliness is associated with poor prognosis in late-life depression: Longitudinal analysis of the Netherlands study of depression in older persons. *J Affect Disord*, 185, 1-7. doi:10.1016/j.jad.2015.06.036

- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, *12*, 7. doi:10.1186/1741-7015-12-7
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T. K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., . . . McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*, *22*(3), 343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7
- Islam, M. R., Kabir, M. A., Ahmed, A., Kamal, A. R. M., Wang, H., & Ulhaq, A. (2018). Depression detection from social network data using machine learning techniques. *Health Inf Sci Syst*, *6*(1), 8. doi:10.1007/s13755-018-0046-0
- Jeste, D. V., Palmer, B. W., Rettew, D. C., & Boardman, S. (2015). Positive psychiatry: its time has come. *J Clin Psychiatry*, *76*(6), 675-683. doi:10.4088/JCP.14nr09599
- Kapczinski, N. S., Mwangi, B., Cassidy, R. M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M. B., Kauer-Sant'anna, M., . . . Passos, I. C. (2017). Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*, *17*(3), 277-285. doi:10.1080/14737175.2017.1240615
- Keller, M. B. (1992). Time to Recovery, Chronicity, and Levels of Psychopathology in Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *49*(10). doi:10.1001/archpsyc.1992.01820100053010
- Kendler, K. S. (2016). The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *Am J Psychiatry*, *173*(8), 771-780. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15121509
- Kendler, K. S., Liu, X.-Q., Gardner, C. O., McCullough, M. E., Larson, D., & Prescott, C. A. (2003). Dimensions of Religiosity and Their Relationship to Lifetime Psychiatric and Substance Use Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 496-503.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2001). Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*, *158*(4), 582-586. doi:10.1176/appi.ajp.158.4.582
- Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., . . . Group, C. D. W. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*, *61*(9), 540-560. doi:10.1177/0706743716659417
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*, *34*(1), 119-138. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
- King, M. B., & Koenig, H. G. (2009). Conceptualising spirituality for medical research and health service provision. *BMC Health Serv Res*, *9*, 116. doi:10.1186/1472-6963-9-116
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., & Iwata, N. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*, *8*, 308. doi:10.3389/fpsy.2017.00308
- Koenig, H. G., Al-Zaben, F., & VanderWeele, T. J. (2020). Religion and psychiatry: recent developments in research. *BJPsych Advances*, 1-11. doi:10.1192/bja.2019.81
- Koenig, H. G., Cohen, H. J., George, L. K., Hays, J. C., Larson, D. B., & Blazer, D. G. (1997). Attendance at religious services, interleukin-6, and other biological parameters of immune function in older adults. *Int J Psychiatry Med*, *27*(3), 233-250. doi:10.2190/40NF-Q9Y2-0GG7-4WH6



- Koenig, H. G., George, L. K., & Peterson, B. L. (1998). Religiosity and Remission of Depression in Medically Ill Older Patients. *Am J Psychiatry*, *155*(4), 536-542. doi:10.1176/ajp.155.4.536
- Koenig, H. G., King, D. E., & Carson, V. B. (2012). *Handbook of Religion and Health*. New York, NY: Oxford University Press.
- Koenig, H. G., Peteet, J. R., & VanderWeele, T. J. (2020). Religion and psychiatry: clinical applications. *BJPsych Advances*, 1-9. doi:10.1192/bja.2020.11
- Koenig, H. G., Zaben, F. A., & Khalifa, D. A. (2012). Religion, spirituality and mental health in the West and the Middle East. *Asian J Psychiatr*, *5*(2), 180-182. doi:10.1016/j.ajp.2012.04.004
- Kowianski, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waskow, M., Steliga, A., & Morys, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*, *38*(3), 579-593. doi:10.1007/s10571-017-0510-4
- Krause, N., Hill, P. C., Emmons, R., Pargament, K. I., & Ironson, G. (2016). Assessing the Relationship Between Religious Involvement and Health Behaviors. *Health Education & Behavior*, *44*(2), 278-284. doi:10.1177/1090198116655314
- Lawrence, R. E., Oquendo, M. A., & Stanley, B. (2016). Religion and Suicide Risk: A Systematic Review. *Arch Suicide Res*, *20*(1), 1-21. doi:10.1080/13811118.2015.1004494
- Lee, E., & Baumann, K. (2013). German psychiatrists' observation and interpretation of religiosity/spirituality. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2013*, 280168. doi:10.1155/2013/280168
- Legge, R. M., Sendi, S., Cole, J. H., Cohen-Woods, S., Costafreda, S. G., Simmons, A., . . . Fu, C. H. (2015). Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on prefrontal regions in major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, *206*(5), 379-384. doi:10.1192/bjp.bp.113.143529
- Leskela, U., Rytala, H., Komulainen, E., Melartin, T., Sokero, P., Lestela-Mielonen, P., & Isometsa, E. (2006). The influence of adversity and perceived social support on the outcome of major depressive disorder in subjects with different levels of depressive symptoms. *Psychol Med*, *36*(6), 779-788. doi:10.1017/S0033291706007276
- Li, S., Okereke, O. I., Chang, S.-C., Kawachi, I., & VanderWeele, T. J. (2016). Religious Service Attendance and Lower Depression Among Women—a Prospective Cohort Study. *Annals of Behavioral Medicine*, *50*(6), 876-884. doi:10.1007/s12160-016-9813-9
- Li, Y., Aggen, S., Shi, S., Gao, J., Li, Y., Tao, M., . . . Kendler, K. S. (2014). Subtypes of major depression: latent class analysis in depressed Han Chinese women. *Psychol Med*, *44*(15), 3275-3288. doi:10.1017/S0033291714000749
- Lim, C., Sim, K., Renjan, V., Sam, H. F., & Quah, S. L. (2014). Adapted cognitive-behavioral therapy for religious individuals with mental disorder: a systematic review. *Asian J Psychiatr*, *9*, 3-12. doi:10.1016/j.ajp.2013.12.011
- Lima, M. S., Soares, B. G., Paoliello, G., Machado Vieira, R., Martins, C. M., Mota Neto, J. I., . . . Volpe, F. M. (2007). The Portuguese version of the Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale: validation study. *Braz J Psychiatry*, *29*(3), 246-249. doi:10.1590/s1516-44462007000300010
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2019). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.08.002

- Lomax, J. W., Kripal, J. J., & Pargament, K. I. (2011). Perspectives on “Sacred Moments” in Psychotherapy. *Am J Psychiatry*, 168.
- Lucchetti, G., Lucchetti, A. L., & Vallada, H. (2013). Measuring spirituality and religiosity in clinical research: a systematic review of instruments available in the Portuguese language. *Sao Paulo Med J*, 131(2), 112-122. doi:10.1590/s1516-31802013000100022
- Lutgendorf, S. K., Russell, D., Ullrich, P., Harris, T. B., & Wallace, R. (2004). Religious participation, interleukin-6, and mortality in older adults. *Health Psychol*, 23(5), 465-475. doi:10.1037/0278-6133.23.5.465
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. doi:10.1016/s0140-6736(18)31948-2
- Mastropieri, B., Schussel, L., Forbes, D., & Miller, L. (2015). Inner resources for survival: integrating interpersonal psychotherapy with spiritual visualization with homeless youth. *J Relig Health*, 54(3), 903-921. doi:10.1007/s10943-015-0044-3
- McElroy, E., Napoleone, E., Wolpert, M., & Patalay, P. (2019). Structure and Connectivity of Depressive Symptom Networks Corresponding to Early Treatment Response. *EClinicalMedicine*, 8, 29-36. doi:10.1016/j.eclinm.2019.02.009
- Menegatti-Chequini, M. C., Goncalves, J. P., Leao, F. C., Peres, M. F., & Vallada, H. (2016). A preliminary survey on the religious profile of Brazilian psychiatrists and their approach to patients' religiosity in clinical practice. *BJPsych Open*, 2(6), 346-352. doi:10.1192/bjpo.bp.116.002816
- Miller, L., Bansal, R., Wickramaratne, P., Hao, X., Tenke, C. E., Weissman, M. M., & Peterson, B. S. (2014). Neuroanatomical correlates of religiosity and spirituality: a study in adults at high and low familial risk for depression. *JAMA Psychiatry*, 71(2), 128-135. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3067
- Miller, L., Wickramaratne, P., Gameroff, M. J., Sage, M., Tenke, C. E., & Weissman, M. M. (2012). Religiosity and major depression in adults at high risk: a ten-year prospective study. *Am J Psychiatry*, 169(1), 89-94. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10121823
- Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A., Penninx, B. W., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*, 19(7), 791-800. doi:10.1038/mp.2013.105
- Moreira-Almeida, A., Koenig, H. G., & Lucchetti, G. (2014). Clinical implications of spirituality to mental health: review of evidence and practical guidelines. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(2), 176-182. doi:10.1590/1516-4446-2013-1255
- Moreira-Almeida, A., & Lotufo Neto, F. (2005). Spiritist views of mental disorders in Brazil. *Transcult Psychiatry*, 42(4), 570-595. doi:10.1177/1363461505058916
- Moreira-Almeida, A., Neto, F. L., & Koenig, H. G. (2006). Religiousness and mental health: a review. *Rev Bras Psiquiat.*, 28, 242-250.
- Moreira-Almeida, A., Pinsky, I., Zaleski, M., & Laranjeira, R. (2010). Religious involvement and sociodemographic factors: a Brazilian national survey. *Rev Psiq. Clín.*, 37, 12-15.
- Moreira-Almeida, A., Sharma, A., van Rensburg, B. J., Verhagen, P. J., & Cook, C. C. (2016). WPA Position Statement on Spirituality and Religion in Psychiatry. *World Psychiatry*, 15(1), 87-88. doi:10.1002/wps.20304
- Moreira-Almeida, A., Sharma, A., van Rensburg, B. J., Verhagen, P. J., & Cook, C. C. H. (2016). WPA Position Statement on Spirituality and Religion in Psychiatry. *World Psychiatry*, 15(1), 87-88. doi:10.1002/wps.20304

- Mosqueiro, B. P., da Rocha, N. S., & Fleck, M. P. d. A. (2015). Intrinsic religiosity, resilience, quality of life, and suicide risk in depressed inpatients. *J Affect Disord*, *179*, 128-133. doi:10.1016/j.jad.2015.03.022
- Mosqueiro, B. P., Rezende, A., & Moreira-Almeida, A. (2020). Spirituality, Religiosity and Mood Disorders. In D. H. Rosmarin & H. G. Koenig (Eds.), *Handbook of Spirituality, Religion, and Mental Health* (Vol. 1). United Kingdom: Elsevier.
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., . . . Lopez, A. D. (2012). 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. *The Lancet*, *380*(9859), 2197-2223. doi:10.1016/s0140-6736(12)61689-4
- Na, K. S., Won, E., Kang, J., Chang, H. S., Yoon, H. K., Tae, W. S., . . . Ham, B. J. (2016). Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. *Sci Rep*, *6*, 21089. doi:10.1038/srep21089
- Ormel, J., Hartman, C. A., & Snieder, H. (2019). The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry*, *9*(1), 114. doi:10.1038/s41398-019-0450-5
- Panzini, R. G., Maganha, C., Rocha, N. S., Bandeira, D. R., & Fleck, M. P. (2011). Brazilian validation of the Quality of Life Instrument/spirituality, religion and personal beliefs. *Rev Saude Publica*, *45*(1), 153-165.
- Panzini, R. G., Mosqueiro, B. P., Zimpel, R. R., Bandeira, D. R., Rocha, N. S., & Fleck, M. P. (2017). Quality-of-life and spirituality. *Int Rev Psychiatry*, *29*(3), 263-282. doi:10.1080/09540261.2017.1285553
- Pargament, K. I., Koenig, H. G., & Perez, L. M. (2000). The many methods of religious coping: development and initial validation of the RCOPE. *J Clin Psychol*, *56*, 519-543.
- Pargament, K. I., & Lomax, J. W. (2013). Understanding and addressing religion among people with mental illness. *World Psychiatry*, *12*(1), 26-32. doi:10.1002/wps.20005
- Pargament, K. I., Murray-Swank, N., Magyar, G. M., & Ano, G. G. (2005). Spiritual struggle: A phenomenon of interest to psychology and religion. In W. R. Miller & H. Delaney (Eds.), *Judeo-Christian perspectives on psychology: Human nature, motivation, and change* (pp. 245–268). Washington, DC: APA Books.
- Pargament, K. I., Zinnbauer, B. J., Scott, A. B., Butter, E. M., Zerowin, J., & Stanik, P. (1998). Red Flags and Religious Coping: Identifying Some Religious Warning Signs Among People in Crisis. *J Clin Psychol*, *54*, 77-89. doi:CCC 0021-9762/98/010077-13
- Patel, V., Chisholm, D., Parikh, R., Charlson, F. J., Degenhardt, L., Dua, T., . . . Whiteford, H. (2016). Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *The Lancet*, *387*(10028), 1672-1685. doi:10.1016/s0140-6736(15)00390-6
- Paterniti, S., Sterner, I., Caldwell, C., & Bisslerbe, J. C. (2017). Childhood neglect predicts the course of major depression in a tertiary care sample: a follow-up study. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 113. doi:10.1186/s12888-017-1270-x
- Pena, C. J., & Nestler, E. J. (2018). Progress in Epigenetics of Depression. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *157*, 41-66. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.12.011
- Peteet, J. R. (2012). Spiritually integrated treatment of depression: a conceptual framework. *Depress Res Treat*, *2012*, 124370. doi:10.1155/2012/124370
- Peterson, R. E., Cai, N., Dahl, A. W., Bigdeli, T. B., Edwards, A. C., Webb, B. T., . . . Kendler, K. S. (2018). Molecular Genetic Analysis Subdivided by Adversity Exposure Suggests

- Etiologic Heterogeneity in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 175(6), 545-554. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17060621
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*, 174, 432-440. doi:10.1016/j.jad.2014.11.044
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clinical Psychology Review*, 31, 1117-1125. doi:10.1016/j.cpr.2011.07.004
- Rim, J. I., Ojeda, J. C., Svob, C., Kayser, J., Drews, E., Kim, Y., . . . Weissman, M. M. (2019). Current Understanding of Religion, Spirituality, and Their Neurobiological Correlates. *Harv Rev Psychiatry*, 27(5), 303-316. doi:10.1097/HRP.0000000000000232
- Rodrigues, C. D., de Souza, D. S., Rodrigues, H. M., & Konstantyner, T. (2019). Trends in suicide rates in Brazil from 1997 to 2015. *Braz J Psychiatry*, 41(5), 380-388. doi:10.1590/1516-4446-2018-0230
- Rosmarin, D. H., Forester, B. P., Shassian, D. M., Webb, C. A., & Bjorgvinsson, T. (2015). Interest in spiritually integrated psychotherapy among acute psychiatric patients. *J Consult Clin Psychol*, 83(6), 1149-1153. doi:10.1037/ccp0000046
- Rosmarin, D. H., Malloy, M. C., & Forester, B. P. (2014). Spiritual struggle and affective symptoms among geriatric mood disordered patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29(6), 653-660. doi:10.1002/gps.4052
- Rosmarin, D. H., Moreira-Almeida, A., & Koenig, H. (2018). Religion and psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand*, 138(2), 173. doi:10.1111/acps.12917
- Rosmarin, D. H., Pargament, K. I., & Koenig, H. G. (2020). Spirituality and mental health: challenges and opportunities. *Lancet Psychiatry*. doi:10.1016/S2215-0366(20)30048-1
- Salvi, F., Miller, M. D., Grilli, A., Giorgi, R., Towers, A. L., Morichi, V., . . . Dessi-Fulgheri, P. (2008). A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 56(10), 1926-1931. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Silva, E. S., . . . Stubbs, B. (2018). Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*, 175(7), 631-648. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17111194
- Seo, J. S., Wei, J., Qin, L., Kim, Y., Yan, Z., & Greengard, P. (2017). Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry*, 22(10), 1440-1447. doi:10.1038/mp.2016.118
- Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., . . . Suzuki, T. (2014). A Large, Cross-Sectional Observational Study of Serum BDNF, Cognitive Function, and Mild Cognitive Impairment in the Elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnagi.2014.00069
- Silva, M. T., Galvao, T. F., Martins, S. S., & Pereira, M. G. (2014). Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*, 36(3), 262-270. doi:10.1590/1516-4446-2013-1294
- Silveira, D. R., & Mahfoud, M. (2008). Viktor Emil Frankl's contribution to the concept of resilience. *Estudos de Psicologia*, 25, 567-576.
- Skevington, S. M., Gunson, K. S., & O'Connell, K. A. (2013). Introducing the WHOQOL-SRPB BREF: developing a short-form instrument for assessing spiritual, religious and

- personal beliefs within quality of life. *Qual Life Res*, 22(5), 1073-1083. doi:10.1007/s11136-012-0237-0
- Smith, T. B., McCullough, M. E., & Poll, J. (2003). Religiousness and depression: Evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychological Bulletin*, 129(4), 614-636. doi:10.1037/0033-2909.129.4.614
- Snaith, N., Schultz, T., Proeve, M., & Rasmussen, P. (2018). Mindfulness, self-compassion, anxiety and depression measures in South Australian yoga participants: implications for designing a yoga intervention. *Complement Ther Clin Pract*, 32, 92-99. doi:10.1016/j.ctcp.2018.05.009
- Souza, L. H., Salum, G. A., Mosqueiro, B. P., Caldieraro, M. A., Guerra, T. A., & Fleck, M. P. (2016). Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *J Affect Disord*, 193, 373-380. doi:10.1016/j.jad.2016.01.004
- Spanemberg, L., Salum, G. A., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Tiecher, R. D., da Rocha, N. S., . . . Fleck, M. P. (2014). Personality styles in depression: Testing reliability and validity of hierarchically organized constructs. *Personality and Individual Differences*, 70, 72-79. doi:10.1016/j.paid.2014.06.021
- Stroppa, A., & Moreira-Almeida, A. (2013). Religiosity, mood symptoms, and quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 15(4), 385-393. doi:10.1111/bdi.12069
- Svob, C., Wang, Z., Weissman, M. M., Wickramaratne, P., & Posner, J. (2016). Religious and spiritual importance moderate relation between default mode network connectivity and familial risk for depression. *Neuroscience Letters*, 634, 94-97. doi:10.1016/j.neulet.2016.10.009
- Svob, C., Wong, L. Y. X., Gameroff, M. J., Wickramaratne, P. J., Weissman, M. M., & Kayser, J. (2019). Understanding self-reported importance of religion/spirituality in a North American sample of individuals at risk for familial depression: A principal component analysis. *PLoS One*, 14(10), e0224141. doi:10.1371/journal.pone.0224141
- Taunay, T. C. D., Gondim, F. d. A. A., Macedo, D. S., Moreira-Almeida, A., Gurgel, L. d. A., Andrade, L. M. S., & Carvalho, A. F. (2012). Validity of the Brazilian version of the Duke Religion Index (DUREL). *Rev Psiq. Clín.*, 39, 130-135.
- Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9(4), 519-525. doi:10.1038/nn1659
- Tsuang, M. T., Williams, W. M., Simpson, J. C., & Lyons, M. J. (2002). Pilot study of spirituality and mental health in twins. *Am J Psychiatry*, 159(3), 486-488. doi:10.1176/appi.ajp.159.3.486
- Ungar, M., & Theron, L. (2020). Resilience and mental health: how multisystemic processes contribute to positive outcomes. *The Lancet Psychiatry*, 7(5), 441-448. doi:10.1016/s2215-0366(19)30434-1
- Vaillant, G. E. (2013). Psychiatry, religion, positive emotions and spirituality. *Asian J Psychiatr*, 6(6), 590-594. doi:10.1016/j.ajp.2013.08.073
- Van Borkulo, C., Boschloo, L., Borsboom, D., Penninx, B. W., Waldorp, L. J., & Schoevers, R. A. (2015). Association of Symptom Network Structure With the Course of Depression. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1219-1226. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2079
- Van den Brink, R. H. S., Schutter, N., Hanssen, D. J. C., Elzinga, B. M., Rabeling-Keus, I. M., Stek, M. L., . . . Oude Voshaar, R. C. (2018). Prognostic significance of social network,

- social support and loneliness for course of major depressive disorder in adulthood and old age. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 27(3), 266-277. doi:10.1017/S2045796017000014
- VanderWeele, T. J., Balboni, T. A., & Koh, H. K. (2017). Health and Spirituality. *JAMA*, 318(6), 519-520. doi:10.1001/jama.2017.8136
- VanderWeele, T. J., Li, S., Tsai, A. C., & Kawachi, I. (2016). Association Between Religious Service Attendance and Lower Suicide Rates Among US Women. *JAMA Psychiatry*, 73(8), 845-851. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1243
- VanderWeele, T. J., McNeely, E., & Koh, H. K. (2019). Reimagining Health-Flourishing. *JAMA*, 321(17), 1667-1668. doi:10.1001/jama.2019.3035
- Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., & Fleck, M. P. (2015). Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS One*, 10(8), e0136037. doi:10.1371/journal.pone.0136037
- Verduijn, J., Verhoeven, J. E., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., van Hemert, A. M., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. (2017). Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med*, 15(1), 215. doi:10.1186/s12916-017-0972-8
- Wagnild, G. M. (2014). *The Resilience Scale User's Guide* (P. E. Guinn Ed.). Montana, United States of America: Resilience Center.
- Wang, L., Koenig, H. G., He, Z., Sun, X., Shohaib, S. A., & Wang, Z. (2019). Religiosity and Telomere Length: Moderating Effect of Religiosity on the Relationship Between High-Risk Polymorphisms of the Apolipoprotein E and TOMM40 Gene and Telomere Length. *J Appl Gerontol*, 733464819865415. doi:10.1177/0733464819865415
- Willard, A. K., & Norenzayan, A. (2017). "Spiritual but not religious": Cognition, schizotypy, and conversion in alternative beliefs. *Cognition*, 165, 137-146. doi:10.1016/j.cognition.2017.05.018
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., . . . Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 20(2), 97-170. doi:10.1111/bdi.12609
- Zimpel, R. R., Panzini, R. G., Bandeira, D. R., Fleck, M. P., & da Rocha, N. S. (2019). Psychometric properties of the WHOQOL-SRPB BREF, Brazilian Portuguese version. *Braz J Psychiatry*, 41(5), 411-418. doi:10.1590/1516-4446-2018-0083

## 12. ANEXOS

### 12.1. Questionário sobre Religiosidade/Espiritualidade

1. Você possui alguma denominação religiosa?

1. ( ) Católico    2. ( ) Evangélico    3. ( ) Espírita    4. ( ) Religiões Afro-brasileiras  
5. ( ) Budista    6. ( ) Islamismo    7. ( ) Judaica    8. ( ) Sem religião, com espiritualidade  
9. ( ) Agnóstico    10. ( ) Ateísta    11. ( )  
Outra \_\_\_\_\_

2. Frequenta mais de uma religião?

- ( ) 1. Sim. Especificar \_\_\_\_\_  
( ) 2. Não.

3. Você acha importante os profissionais de saúde perguntarem sobre a religiosidade e espiritualidade nos atendimentos em saúde?

- ( ) 1. Sim  
( ) 2. Não

4. Algum profissional da área da saúde já perguntou sobre sua religiosidade ou espiritualidade em seus atendimentos em saúde?

- ( ) 1. Sim. Se sim:  
    a) Foi perguntado aqui no Hospital de Clínicas?    ( ) 1. Sim    ( ) 2. Não  
    b) Foi perguntado por algum médico psiquiatra?    ( ) 1. Sim    ( ) 2. Não  
( ) 2. Não.

5. Você gostaria de participar de uma terapia que integrasse aspectos ligados a religiosidade/espiritualidade diretamente no seu tratamento?

- ( ) 1. Sim  
( ) 2. Não

6. Você acredita que sua religião pode ser contra seu tratamento para depressão (por exemplo, uso de medicações)?

- ( ) 1. Sim  
( ) 2. Não

**7.** Selecione três fatores que na sua opinião mais podem contribuir na melhora da sua depressão.

- ( ) a) Apoio da família
- ( ) b) Melhora na situação financeira
- ( ) c) Melhora no trabalho
- ( ) d) Melhora na saúde
- ( ) e) Conversar sobre meus problemas
- ( ) f) Uso de Medicamentos
- ( ) g) Religiosidade/Espiritualidade
- ( ) h) Exercício físico
- ( ) i) Outros\_\_\_\_\_



## 12.2. Escala de Religiosidade de Duke (DUREL)

---

1. Com que frequência você vai a uma igreja, templo ou outro encontro religioso?

1. Mais do que uma vez por semana
2. Uma vez por semana
3. Duas a três vezes por mês
4. Algumas vezes por ano
5. Uma vez por ano ou menos
6. Nunca

2. Com que frequência você dedica o seu tempo a atividades religiosas individuais, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos?

1. Mais do que uma vez ao dia
2. Diariamente
3. Duas ou mais vezes por semana
4. Uma vez por semana
5. Poucas vezes por mês
6. Raramente ou nunca

*A seção seguinte contém 3 frases a respeito de crenças ou experiências religiosas. Por favor, anote o quanto cada frase se aplica a você.*

3. Em minha vida, eu sinto a presença de Deus (ou do Espírito Santo).

1. Totalmente verdade para mim
2. Em geral é verdade
3. Não estou certo
4. Em geral não é verdade
5. Não é verdade

4. As minhas crenças religiosas estão realmente por trás de toda a minha maneira de viver.

1. Totalmente verdade para mim
2. Em geral é verdade
3. Não estou certo
4. Em geral não é verdade
5. Não é verdade

5. Eu me esforço muito para viver a minha religião em todos os aspectos da vida.

1. Totalmente verdade para mim
  2. Em geral é verdade
  3. Não estou certo
  4. Em geral não é verdade
  5. Não é verdade
-

### **12.3. Escala WHOQOL-SRPB Versão Abreviada**

As seguintes perguntas indagam a respeito das suas crenças espirituais, religiosas ou pessoais, e como essas crenças afetaram a sua qualidade de vida. Estas perguntas são planejadas para serem aplicáveis a pessoas com origem em muitas culturas diferentes, com uma variedade de crenças espirituais, religiosas ou pessoais. Se você acredita em determinada religião, como por exemplo o Judaísmo, Cristianismo, Islamismo ou Budismo, você provavelmente responderá às perguntas a seguir lembrando-se das suas crenças religiosas. Se não seguir a uma religião específica, mas ainda acredita que existe algo mais elevado e mais poderoso além do mundo físico e material, você poderá responder às perguntas que seguem a partir desta perspectiva. Por exemplo, você pode acreditar em uma força espiritual superior ou no poder curativo da Natureza. Por outro lado, você talvez não acredite em uma entidade espiritual superior, mas poderá ter crenças pessoais fortes ou algo que segue, como, por exemplo, acreditar em uma teoria científica, um modo de vida pessoal, uma determinada filosofia ou código moral e ético.

Quando em algumas perguntas forem utilizadas palavras como espiritualidade, por favor, responda em termos de seu próprio sistema de crença pessoal, seja ele religioso, espiritual ou pessoal. As perguntas a seguir indagam como as suas crenças afetaram diversos aspectos da sua qualidade de vida nas últimas duas semanas. Por exemplo, uma pergunta é : “Até que ponto você se sente ligado à sua mente corpo e alma? Se você tiver vivenciado muito isso, faça um círculo em torno do número abaixo de “muito”. Se não tiver vivenciado isto em nenhum momento, faça um círculo em torno do número abaixo de “nada”. Você deve fazer um círculo em torno de um dos números no meio, se desejar indicar que a sua resposta está em algum ponto entre “Nada” e “Muito”. As perguntas referem-se às últimas duas semanas.

**1.1.** Até que ponto alguma conexão com um ser espiritual ajuda você a passar por épocas difíceis?

- 1 Nada
- 2 Muito pouco
- 3 Mais ou menos
- 4 Bastante
- 5 Extremamente

**2.3.** Até que ponto você sente que sua vida tem uma finalidade?

- 1 Nada
- 2 Muito pouco
- 3 Mais ou menos
- 4 Bastante
- 5 Extremamente

**8.2.** Até que ponto a fé lhe dá conforto no dia-a-dia?

- 1 Nada
- 2 Muito pouco
- 3 Mais ou menos
- 4 Bastante
- 5 Extremamente

**7.2.** Até que ponto você está esperançoso com sua vida?

- 1 Nada
- 2 Muito pouco
- 3 Mais ou menos
- 4 Bastante
- 5 Extremamente

**SP3.1.** Até que ponto você consegue ter admiração pelas coisas ao seu redor? (p. ex., natureza, arte, música)

1. Nada
2. Muito pouco
3. Médio
4. Muito
5. Completamente

**SP5.3.** O quanto a força espiritual o ajuda a viver melhor?

1. Nada
2. Muito pouco
3. Médio
4. Muito
5. Completamente

**SP6.2.** Até que ponto você sente paz interior?

1. Nada
2. Muito pouco
3. Médio
4. Muito
5. Completamente

**SP4.2.** Quão satisfeito você está por ter um equilíbrio entre a mente, o corpo e a alma?

1. Muito insatisfeito
2. Insatisfeito
3. Nem satisfeito nem insatisfeito
4. Satisfeito
5. Muito satisfeito

## 12.4. Questionário de Apoio Social (MOS)

As próximas perguntas são sobre aspectos da sua vida com a família e amigos na sua vida pessoal e oportunidades em que as pessoas procuram por outras em busca de companhia, ajuda ou outros tipos de apoio.

**11. Com quantos PARENTES você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Se for o caso, inclua esposo(a), companheiro(a) ou filhos nesta resposta)**

\_\_\_\_\_ parentes     não tenho nenhum parente

**12. Com quantos AMIGOS você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Não inclua nesta resposta esposo (a), companheiro (a), filhos ou outros parentes)**

\_\_\_\_\_ amigos     não tenho nenhum amigo

**13. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém:**

|                                                                            | Nunca                      | Raramente                  | Às vezes                   | Quase Sempre               | Sempre                     |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a) Que o ajude se você ficar de cama?                                      | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| b) Para lhe ouvir quando você precisa falar?                               | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| c) Para lhe dar bons conselhos em uma situação de crise?                   | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| d) Para levá-lo ao médico?                                                 | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| e) Que demonstre amor e afeto por você?                                    | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| f) Para divertirem-se juntos?                                              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| g) Para lhe dar informação que o ajude a compreender determinada situação? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| h) Em quem confiar ou para falar de você ou sobre seus problemas?          | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| i) Que lhe dê um abraço?                                                   | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| j) Com quem relaxar?                                                       | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| l) Para preparar suas refeições se você não puder prepará-las?             | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| m) De quem realmente quer conselhos?                                       | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| n) Com quem distrair a cabeça?                                             | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |

**I3. Se você precisar, com que frequência  
você conta com alguém:**

|                                                                | <b>Nunca</b>               | <b>Raramente</b>           | <b>Às vezes</b>            | <b>Quase<br/>Sempre</b>    | <b>Sempre</b>              |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| o) Para ajudá-lo nas tarefas diárias se você ficar doente?     | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| p) Para compartilhar seus medos e preocupações mais íntimos?   | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| q) Para dar sugestão sobre como lidar com um problema pessoal? | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| r) Para fazer coisas agradáveis?                               | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| s) Que compreenda seus problemas?                              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| t) Que você ame e faça você se sentir querido?                 | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |

### 12.5. Escala de Resiliência de 14 Itens (RS-14)

(versão reduzida de Gail Wagnild & Heather Young, 1993, adaptada por Pesce, 2005)

Por favor para cada uma das questões que se seguem, coloque um círculo à volta do número que melhor corresponde ao seu grau de concordância relativamente a cada uma das seguintes afirmações:

|                                                                                   | DISCORDO   |       |       | NEM<br>CONCORDO<br>NEM<br>DISCORDO | CONCORDO |       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|-------|------------------------------------|----------|-------|------------|
|                                                                                   | Totalmente | Muito | Pouco |                                    | Pouco    | Muito | Totalmente |
| 2. Eu costumo lidar com os problemas de uma forma ou de outra.                    | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 6. Eu sinto orgulho de ter realizado coisas em minha vida.                        | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 7. Eu costumo aceitar as coisas sem muita preocupação.                            | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 8. Eu sou amigo de mim mesmo.                                                     | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 9. Eu sinto que posso lidar com várias coisas ao mesmo tempo.                     | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 10. Eu sou determinado.                                                           | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 13. Eu posso enfrentar tempos difíceis porque já experimentei dificuldades antes. | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 14. Eu sou disciplinado.                                                          | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 15. Eu mantenho interesse nas coisas.                                             | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 16. Eu normalmente posso achar motivo para rir.                                   | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 17. Minha crença em mim mesmo me leva a atravessar tempos difíceis.               | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 18. Em uma emergência, eu sou uma pessoa em quem as pessoas podem contar.         | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 21. Minha vida tem sentido.                                                       | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |
| 23. Quando eu estou numa situação difícil, eu normalmente acho um saída.          | 1          | 2     | 3     | 4                                  | 5        | 6     | 7          |

## 12.6. Escala de Maudsley

| <b>Parâmetros</b>                           | <b>Especificação</b>         | <b>Pontuação</b> |
|---------------------------------------------|------------------------------|------------------|
| <b>1. Duração</b>                           | Agudo (<12 meses)            | 1                |
|                                             | Subagudo (13-24 meses)       | 2                |
|                                             | Crônico (>24 meses)          | 3                |
| <b>2. Gravidade dos Sintomas (baseline)</b> | Subsindrômicos               | 1                |
|                                             | Leves                        | 2                |
|                                             | Moderados                    | 3                |
|                                             | Grave sem Psicose            | 4                |
|                                             | Grave com Psicose            | 5                |
| <b>3. Falha de Antidepressivos</b>          | Nível 1: 1-2 antidepressivos | 1                |
|                                             | Nível 2: 3-4 medicações      | 2                |
|                                             | Nível 3: 5-6 medicações      | 3                |
|                                             | Nível 4: 7-10 medicações     | 4                |
|                                             | Nível 5: >10 medicações      | 5                |
| <b>4. Potencialização</b>                   | Não usou                     | 0                |
|                                             | Usou                         | 1                |
| <b>5. ECT</b>                               | Não usou                     | 0                |
|                                             | Usou                         | 1                |
| <b>6. Total</b>                             |                              |                  |

## 12.7. Participações em Publicações Científicas Relacionadas a Tese de Doutorado

### 12.7.1. Publicação em Anais de Evento Científico Internacional

**(1) Interest in religion, spirituality and spiritually integrated psychotherapy among Brazilian depressed patients.** Bruno Paz Mosqueiro, Mateus Messenger, Felipe Bauer, William Barcelos, Mariana Uequed, Gabriela Possebom, Marco Antonio Caldieraro, Marcelo Pio de Almeida Fleck. ICPM Abstracts. *Psychother Psychosom* 2019. 88 Sup. 1 (p. 89-90). International College of Psychosomatic Medicine World Congress. Florence. Italy, 2019.

### 12.7.2. Publicações de Artigos Científicos

**(1) Quality-of-life and spirituality.**

Panzini RG, Mosqueiro BP, Zimpel RR, Bandeira DR, Rocha NS, Fleck MP. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Jun;29(3):263-282. doi: 10.1080/09540261.2017.1285553. PMID: 28587554 Review.

**(2) Espiritualidade e Resiliência na Atenção Domiciliar.**

Zandavalli, R.B.; Santos, D.T.; Silveira, J.; Bueno, R.M.; de Castro Filho, E.D.; Mosqueiro, B.P. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*.  
*Manuscript accepted for publication. 2020.*

**(3) Religiosity/spirituality, motivation and self-efficacy in the treatment of crack users.**

Ely, A.; Mosqueiro, B.P. *Archives of Clinical Psychiatry*.  
*Manuscript submitted for publication. 2020.*

**(4) Perceived Barriers, Benefits and Correlates of Physical Activity in Outpatients with Major Depressive Disorder: a study from Brazil.**

Monteiro, F. Schuch, F., Deslandes, A. Vancampfort, D. Mosqueiro, B.P., Messenger, M.F., Caldieraro, M., Fleck, M.P. *Psychiatric Research* 284 (2020) 112751.

### 12.7.3. Participações em Livros Acadêmicos

**(1) Chapter Handbook of Spirituality, Religion and Mental Health. Elsevier, 2020.**

Editors: David H. Rosmarin, Harold Koenig.  
Authors: Mosqueiro, B.P.; Rezende, A.; Moreira-Almeida, A;  
Chapter 1: *Spirituality, Religion and Mood Disorders*.

**(2) Book Spirituality and Mental Health Across Cultures. Oxford University Press Book.**

**2020** Editors: Alexander Moreira-Almeida, Bruno Paz Mosqueiro, Dinesh Bhugra  
*In preparation. 2020.*



## **12.8. Participações em Eventos e Atividades Científicas**

**2016**

**Congresso Brasileiro de Psiquiatria São Paulo, Brasil**

**Mesa-Redonda:** Psicoterapia de Orientação Analítica e Espiritualidade

**2017**

**Congresso Mundial de Psiquiatria Berlim, Alemanha.**

**Apresentação oral:** Religiosity and Clinical Outcomes of Depressed Inpatients in South Brazil

**2017**

**Congresso Brasileiro de Psiquiatria. São Paulo, Brasil.**

**Curso:** Pesquisando o Impacto da Religiosidade e Espiritualidade em Saúde Mental

**2019**

**Cresso Brasileiro de Psiquiatria. Rio de Janeiro.**

**Curso:** Psicoterapia e Espiritualidade

**2019**

**Ciclo de Avanços em Psiquiatria APRS.**

**Apresentação oral:** Human Flourishing e Espiritualidade: Contribuições para a Psiquiatria

**2019**

**4th Global Meeting in Spirituality and Mental Health. WPA. Jerusalém. Israel.**

**Apresentação oral como convidado:** Resilience, Depression and Spirituality

## 12.9. Premiação em Evento Internacional sobre Psiquiatria e Espiritualidade 2019



News Stories ▾ Feb 26 2 min read

### WPA Section on Religion, Spirituality and Psychiatry hosts its 4th Global Meeting in Jerusalem

The WPA Section on Religion, Spirituality and Psychiatry (R/S & P) recently hosted its *4th Global Meeting on Spirituality and Mental Health* in partnership with the Israel Psychiatric Association at the Mishkenot Sha'ananim, Yemin Moshe in Jerusalem.

The meeting, which attracted some 350 delegates from 35 countries, was convened by Prof Halm Belmaker (Israel) and Drs Avdesh Sharma (India) and Peter Verhagen (Netherlands). Keynote speakers included Sister Gayatri Naraine (India), WPA President, Prof Helen Herrman AO (Australia), and Chair of the WPA Section on R/S & P, Prof Alexander Moreira-Almeida (Brazil). In addition, more than 40 poster presentations and 20 oral sessions were also scheduled with a mix of invited speakers and registered participants from across the globe taking part.

One highlight from the Congress was the presentation from keynote speaker, Sister Naraine - *Compassion Fatigue: Embracing Spirituality*. In it she emphasised the reality of carer burnout, examining its causes and discussing ways in which to counteract it.

WPA President, Professor Helen Herrman AO, referenced the WPA Section on R/S & P's position statement in her presentation titled *Psychiatrists and Community Partners Examine Religion and Spirituality*. She talked about how self-care and community-based partners provide the broad base of the pyramid of WHO's model for mental health services. She noted how this model allows for a strong and extended alliance with faith-based and other community organisations - broadening access to quality mental health and psychiatric care.

Prizes were awarded for the best poster presentations and presented at the closing of the meeting:

- o 1st prize – Bruno Paz Mosquero. *Religion, Spirituality Motivation for Change and Self-efficacy in Crack-Cocaine Brazilian Patients*
- o 2nd prize – Jeremy Baruch and Kristen Collier. *Healing Presence: An Elective ICU Curriculum for Medical Students Based in the Clinical Pastoral Education Training Model*
- o 3rd prize - Chris Roe. *Clinical Parapsychology: The Interface between Anomalous Experiences and Psychological Well-being*

During the Congress, the WPA Section on R/S & P also held its Annual General Meeting. The Section used the opportunity to discuss the WPA 2020 elections, the details of its next global meeting, and also some of its key priorities for the coming year including a review of how it is partnering with faith communities, translation of its position statement, its work with national associations and creation of a budget to work to.

## **12.10. Participação em Iniciativas de Estudo e Pesquisa sobre Espiritualidade**

### **(1) Núcleo de Psiquiatria e Espiritualidade da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (NUPE-APRS)**

Membro ativo entre 2013 e 2019.

### **(2) Departamento de Psiquiatria e Espiritualidade da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (DPE-APRS)**

Diretor científico de 2019 e 2020.

### **(3) Seção de Estudos e Pesquisas em Espiritualidade e Psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)**

Membro ativo de 2017 a 2019.

Vice-coordenador em 2020.

### **(4) Seção de Religiosidade, Espiritualidade e Psiquiatria da Associação Mundial de Psiquiatria (WPA)**

Membro ativo de 2017 a 2020. Secretário eleito para Comissão Diretora para o período 2020-2023.



# Pesquisadores apresentam dados científicos sobre fé e saúde em evento

Congresso de Medicina e Espiritualidade acontece no Rio

Mariana Alvim

16/06/2017

RIO - Diante de remédios, hospitais, aparelhos e equipamentos de última geração, alguns especialistas têm sugerido outras palavras que devem ser incluídas nos tratamentos médicos, como gratidão, fé e empatia. Tal abordagem permeia o 11º Congresso de Medicina e Espiritualidade (Mednesp), que começou na quarta-feira e vai até amanhã no Centro de Convenções do Riocentro, no Rio. O evento deverá reunir cerca de 4 mil médicos e profissionais de saúde de várias partes do mundo.

Segundo palestrantes que participaram do primeiro dia de apresentações, o meio científico vem aos poucos acatando temáticas que relacionam espiritualidade e saúde — mesmo que esta ligação ainda seja cercada de ceticismo e preconceito. Mas eles garantem: as evidências científicas são abundantes no que diz respeito aos benefícios para a saúde de práticas como a participação em rituais religiosos, homeopatia e orações.

O cirurgião-geral Jean Rafael Santos Rodrigues destacou que há cerca de mil pesquisas na plataforma de publicações científicas PubMed com o termo “gratitude” (gratidão, em inglês). Segundo o médico, este sentimento tem caráter psicoterapêutico.

— São inúmeros os estudos que relacionam a gratidão à melhoria na saúde física e mental, na interação com o outro, no controle da dor, na socialização, na diminuição do estresse, no sistema imunológico, entre outros — apontou Rodrigues. — As metodologias também vêm diferindo um pouco, trazendo resultados distintos e um refinamento nas pesquisas.

<https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/pesquisadores-apresentam-dados-cientificos-sobre-fe-saude-em-evento-21483540>



Psiquiatra Bruno Paz Mosqueiro faz estudos sobre espiritualidade e depressão Foto: Monica Imbuzeiro / Agência O Globo

## **RELAÇÃO COM A DEPRESSÃO**

O psiquiatra Bruno Paz Mosqueiro também destacou a produção científica sobre o assunto, apresentando trabalhos já publicados em periódicos renomados. Segundo um levantamento também no PubMed, o crescimento de publicações sobre espiritualidade e saúde tem sido constante, chegando a quase 2.500 estudos divulgados em 2015 no mundo todo.

Um deles, publicado em 2014 no “JAMA Psychiatry”, relaciona a espiritualidade a uma maior espessura do córtex — já se sabe que, quanto mais fina esta camada, maior a associação com a depressão. A pesquisa, da Universidade de Columbia, nos EUA, revelou também que os efeitos da espiritualidade se mostraram mais fortes nos indivíduos com maior risco de desenvolver a depressão, por histórico familiar.

— É importante abordar a espiritualidade em termos epidemiológicos, principalmente com uma base científica bem definida — afirmou Mosqueiro.

O psiquiatra vem desenvolvendo com uma equipe uma série de estudos, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes com depressão. Em 2015, o grupo publicou uma pesquisa que associou a espiritualidade a uma maior resiliência e qualidade de vida, e uma menor propensão ao suicídio. Agora, os pesquisadores estão prestes a publicar um outro estudo, em que analisam o impacto da fé na neuroplasticidade cerebral.

— É interessante observar o quanto os pacientes gostam de falar da espiritualidade, mas vários estudos mostram que a maior parte das pessoas nunca foi questionada sobre sua religiosidade em consultas — destacou o psiquiatra.

## 12.12. Estágio na Universidade de Harvard 2018

*Initiative on Health, Religion and Spirituality*

<https://projects.iq.harvard.edu/rshm>



John R. Peteet, MD

Psychosocial Oncology Fellowship Director  
Department of Psychosocial Oncology  
and Palliative Care

Associate Professor of Psychiatry  
Harvard Medical School

Dana-Farber Cancer Institute  
44 Binney Street  
Boston, Massachusetts 02115-6084  
617.632.3195 tel  
617.632.6180 fax  
jpeteet@partners.org  
www.dana-farber.org

April 23, 2018

Bruno Paz Mosqueiro, M.D., M.Sc. PhD Student

Porto Alegre-RS, Brazil

Dear Dr. Mosqueiro:

This is to confirm my invitation for you to visit us September 4 to October 2, 2018 at the Initiative on Health, Religion and Spirituality at Harvard University. Your visit will include discussion of the relationship between religiosity/spirituality, resilience and depression, and consideration of research in this area.

We look forward to having you join us.

Sincerely,

John R. Peteet, MD



Teaching Affiliates  
of Harvard Medical School