

**PEDRO STARZYNSKI BACCHI**

**Fatores determinantes do impacto da pandemia  
COVID-19 na saúde mental da população paulista:  
uma análise multidimensional na coorte ELSA-Brasil**

**São Paulo  
2024**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PEDRO STARZYNSKI BACCHI**

**Fatores determinantes do impacto da pandemia  
COVID-19 na saúde mental da população paulista:  
uma análise multidimensional na coorte ELSA-Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

**São Paulo  
2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bacchi, Pedro Starzysnki

Fatores determinantes do impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental da população paulista : uma análise multidimensional na coorte ELSA-Brasil / Pedro Starzysnki Bacchi; André Russowsky Brunoni, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Psiquiatria. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Epidemiologia 2. Transtornos mentais comuns 3. Depressão  
4. Ansiedade 5. COVID-19 6. Pandemia I. Brunoni, André Russowsky,  
orient. II. Título

USP/FM/DBD-071/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

# DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pacientes e a todos que enfrentaram grande sofrimento psíquico durante a pandemia. Compreender essa dor foi o propósito inicial deste estudo e da minha reaproximação com o meio acadêmico.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. André Brunoni, pela orientação e pelas oportunidades oferecidas.

À Profa. Isabela e à equipe ELSA-Brasil, por terem tornado possível um estudo desta magnitude com tanta agilidade, em um contexto difícil como a pandemia COVID-19.

Aos colegas do SIN Laís Razza, Leonardo Afonso, Izio Klein e Beatriz Cavendish, por terem saído do escopo de seus projetos para auxiliar neste estudo.

Ao Prof. Daniel Fatori, por seu papel fundamental na organização e estruturação dos dados e análises, e por sua generosidade com o conhecimento.

Aos meus pais, por terem me oferecido a base sobre a qual pude construir este caminho, e por zelarem até hoje pelo meu desenvolvimento.

À minha irmã, por ter caminhado ao meu lado nos momentos mais difíceis e também nas celebrações.

Aos amigos Gustavo, Fabrizio, Alexandre, Marcos, Leonardo e Stella, por terem acompanhado o processo de perto e sempre me ajudado a ver o lado bom da vida.

A todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente, para esta tese e meu desenvolvimento profissional e pessoal.

E um agradecimento especial ao Paulo Suen por ter sido a minha maior interlocução científico-acadêmica e um dos principais pesquisadores do projeto. Considero sua amizade um dos melhores presentes recebidos ao longo desta jornada.

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. 3a. ed. rev. ampl. mod. São Paulo: SIBi/USP; 2016. (Cadernos de estudos; 9)

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Pandemia COVID-19.....	1
1.2 Transtornos mentais comuns.....	2
1.2.1. Definição e fatores de risco.....	2
1.2.2. Epidemiologia da depressão e ansiedade.....	3
1.3 Ideação suicida.....	5
1.4 Relação entre a pandemia COVID-19 e a saúde mental.....	6
1.5 ELSA - Brasil.....	7
2. JUSTIFICATIVA E ORGANIZAÇÃO DESTA TESE.....	9
2.1 Justificativa.....	9
2.2 Organização.....	10
3. ESTUDO 1 - Prevalência e fatores de risco de sintomas e diagnósticos psiquiátricos antes e durante a pandemia de COVID-19.....	11
3.1 OBJETIVOS.....	11
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
3.2.1 Desenho do estudo.....	11
3.2.2 Participantes.....	12
3.2.3 Variáveis utilizadas.....	12
3.2.3.1 Variáveis psiquiátricas.....	12
3.2.3.2 Variáveis sociodemográficas.....	14
3.2.3.3 Outras Variáveis.....	14
3.2.4 Análise estatística.....	17
3.3 RESULTADOS.....	18
3.3.1 Participantes.....	18
3.3.2 Comparação de prevalências de sintomas e transtornos mentais entre antes e durante pandemia.....	23
3.3.3 Variações de escores de sintomas psiquiátricos no decorrer da pandemia.....	24
3.3.4. Preditores associados a transtornos mentais na pandemia.....	25
3.4 DISCUSSÃO.....	31

4. ESTUDO 2 - Avaliação do impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental através da abordagem de rede de sintomas.....	34
4.1 OBJETIVOS.....	34
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.2.1 Participantes.....	34
4.2.2 Variáveis.....	35
4.2.3 Análise estatística.....	35
4.3 RESULTADOS.....	37
4.4 DISCUSSÃO.....	48
5. ESTUDO 3 - Trajetórias de sintomas de TMC antes e durante a pandemia de COVID-19.....	50
5.1. OBJETIVOS.....	50
5.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
5.2.1 Desenho do estudo.....	50
5.2.2. Variáveis.....	51
5.2.3. Análise estatística.....	51
5.3 RESULTADOS.....	53
5.3.1 Participantes.....	53
5.3.2 Trajetórias de sintomas de transtornos mentais comuns.....	55
5.3.3 Preditores de trajetórias de sintomas de TMC.....	58
5.4 DISCUSSÃO.....	63
6. ESTUDO 4 - Fatores de risco para incidência de ideação suicida na pandemia de COVID-19.....	66
6.1 OBJETIVO.....	66
6.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	66
6.2.1 Participantes.....	66
6.2.2 Variáveis.....	66
6.2.3 Análise Estatística.....	67
6.3 RESULTADOS.....	67
6.4 DISCUSSÃO.....	70
7. DISCUSSÃO GERAL DA TESE.....	72
8. CONCLUSÕES.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS.....	96
ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa.....	96
ANEXO B – Artigo da tese.....	98



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APP	Probabilidades Posteriores Médias
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i> (Critério de Informação Bayesiano)
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIS-R	<i>Clinical Interview Schedwle-Revised</i>
DASS-21	Escalas de Depressão, Ansiedade e Estresse-21
EAI	Experiências Adversas na Infância
EBIC	Critério de Informação Bayesiano Estendido
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
GBTM	<i>Group Based Trajetory Modelling</i> (Modelagem de trajetória baseada em grupos)
GGM	Gráfico Gaussiano
IMC	Índice de Massa Corporal
MICE	<i>Multivariate Imputation by Chained Equations</i> (Imputação Múltipla por Equações Encadeadas)
NCT	Network Comparison Test
TAG	Transtorno Ansiedade Generalizada
TMC	Transtornos Mental Comum
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
ZIP	Inflação Zero de Poisson

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Série histórica da taxa de brasileiros que morreram por suicídio de 2011 a 2020 com variação percentual anual e intervalo de confiança estratificados por região <sup>(48)</sup> .....	6
Figura 2. Fluxograma das coletas do centro São Paulo do ELSA-Brasil.....	19
Figura 3. Taxas de transtornos psiquiátricos.....	23
Figura 4. Média de escores.....	24
Figura 5. Associação de variáveis de exposição com TMCs (Transtornos Mentais Comuns). A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional.....	29
Figura 6. Associação de variáveis de exposição com Transtornos Depressivos. A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional.....	30
Figura 7. Associação de variáveis de exposição com Transtornos Ansiosos. A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional.....	31
Figura 8. Redes de sintomas, (2008–10; 2017–19; 2020): Redes da linha de base e pré pandêmicas estão mais esparsamente conectadas. As conexões aproximam sintomas com psicopatologias compartilhadas.....	39
Figura 9. Estabilidade da Centralidade para a rede 2008-10: A figura descreve o valor das métricas de centralidade para subpopulações da amostra analisada. Mesmo quando analisa-se apenas 30% da amostra total, o valor estimado da métrica de centralidade continua sendo muito parecido ao valor da amostra total, o que indica robustez da estimativa.....	40
Figura 10. Estabilidade da Centralidade para a rede de 2017-19.....	41
Figura 11. Estabilidade da Centralidade para a rede de meados de 2020.....	42
Figura 12. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de 2008-10.....	43
Figura 13. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de 2017-19.....	44
Figura 14. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de meados de 2024..	45
Figura 15. Gráfico de influência de centralidade esperada.....	46

Figura 16. Correlações das métricas dos nós com a associação $\Delta$ nó- $\Delta$ rede, Correlações entre métricas não centrais de gravidade média dos sintomas (Média) e infrequência de endosso dos sintomas (Infreq.) e métricas de centralidade de influência esperada e previsibilidade, com a associação $\Delta$ nó- $\Delta$ rede. Esta associação é obtida correlacionando o grau de mudança de um sintoma com a mudança nos sintomas restantes da rede, excluindo o sintoma analisado, e retrata o quanto um sintoma individual impulsiona mudanças na rede. As correlações grafadas entre as métricas dos sintomas e a associação $\Delta$ nó- $\Delta$ rede, assim, mostram se essas métricas indicam sintomas importantes nas redes.....	47
Figura 17. Fluxograma do presente estudo.....	54
Figura 18. Trajetórias de transtornos mentais comuns antes e durante a pandemia COVID-19 (N = 2705).....	56
Figura 19. Gráfico de coeficientes representando a associação dos preditores analisados com as trajetórias de transtornos mentais comuns (N = 2.705). A associação foi medida usando razões de chances logarítmicas (IORs) e intervalos de confiança (IC) de 99,5%. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, raça e nível educacional.....	62
Figura 20. Fluxograma de inclusão dos participantes.....	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis de Exposição.....	15
Tabela 2. Comparação entre respondentes e não respondentes na onda Oc1.....	20
Tabela 3. Características da amostra Oc1.....	21
Tabela 4. Modelos de sintomas CIS-R e DASS no decorrer da pandemia.....	25
Tabela 5. Associação entre variáveis de exposição e diagnósticos CIS-R.....	27
Tabela 6. Características dos participantes incluídos e não incluídos.....	54
Tabela 7. Média e desvios padrões de sintomas de TMC medidos por DASS-21.....	55
Tabela 8. Escores médios de sintomas de TMC do modelo com melhor ajuste.....	57
Tabela 9. Características da amostra por grupos de trajetórias sintomas de TMC (N=2,705).....	59
Tabela 10. Associação entre preditores e grupos de trajetórias de sintomas de TMC (N=2,705).....	61
Tabela 11. Características da amostra.....	68
Tabela 12. Modelos preditores para incidência de ideação suicida.....	69

## RESUMO

Bacchi PB. *Fatores determinantes do impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental da população paulista: uma análise multidimensional na coorte ELSA-Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** No decorrer da pandemia da COVID-19, surgiram evidências conflitantes acerca de seu impacto nos transtornos e sintomas psiquiátricos. Esta tese sintetiza os achados do Centro de Pesquisa ELSA-Brasil São Paulo para avaliar a psicopatologia relacionada à pandemia, estruturas de rede de sintomas mentais, trajetórias de transtornos mentais comuns (TMC) e incidência de ideação suicida durante a pandemia. **Objetivo:** Investigar mudanças nas taxas de sintomas psiquiátricos, a conectividade das redes de sintomas mentais, trajetórias de sintomas de TMC e fatores de risco associados ao aumento da ideação suicida durante a pandemia da COVID-19. **Métodos:** Foram utilizados dados do centro de São Paulo da coorte ELSA-Brasil, abrangendo avaliações pré-pandêmicas e pandêmicas. As ondas de coleta pré-pandêmicas incluem avaliações de 2008–2010 (Onda 1), 2012–2014 (Onda 2) e 2016–2018 (Onda 3). As avaliações pandêmicas, referidas como Ondas COVID (WC), compreendem quatro ondas: maio–julho de 2020 (WC1), julho–setembro de 2020 (WC2), outubro–dezembro de 2020 (WC3) e abril–junho de 2021 (WC4). Foram utilizados o Clinical Interview Scheduled-Revised (CIS-R) e o Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) para medir TMCs e sintomas psiquiátricos. Abordagens analíticas, incluindo modelos lineares generalizados multivariáveis, análise de rede, modelagem de trajetória baseada em grupos e regressão logística, foram aplicadas para comparar taxas de TMCs e sintomas psiquiátricos, examinar estruturas de rede de sintomas mentais, identificar trajetórias de sintomas de TMC e avaliar a incidência de ideação suicida. **Resultados:** Não foi encontrado um aumento significativo nas taxas de TMCs. Idade mais jovem, sexo feminino, menor nível educacional e etnia não branca foram consistentemente associados a maiores chances de transtornos psiquiátricos e piores trajetórias de sintomas. A análise de rede indicou maior conectividade geral entre os sintomas

mentais durante a pandemia, particularmente entre preocupações gerais e preocupações com a saúde. Foi observado um aumento de três vezes na taxa de ideação suicida. TMC anterior (OR 7.17; IC 95% 4.43 - 11.58) e eventos adversos na infância (EAI) (OR 1.72; IC 95% 1.09 - 2.72) aumentaram as chances de ideação suicida. **Conclusão:** Os achados não suportam um agravamento consistente de transtornos e sintomas psiquiátricos nesta amostra durante a pandemia. A conectividade de rede aumentada sugeriu uma interação complexa entre os sintomas psiquiátricos. A identificação de fatores de risco específicos para piores resultados de saúde mental, incluindo desvantagens socioeconômicas e transtornos psiquiátricos anteriores, enfatiza a importância do suporte e intervenções direcionadas.

**Palavras-chave:** Epidemiologia; Transtornos Mentais Comuns; Depressão; Ansiedade; COVID-19; Pandemia.

## ABSTRACT

Bacchi PB. *Determinant factors of the COVID-19 pandemic's impact on the mental health of the São Paulo population: a multidimensional analysis in the ELSA-Brasil cohort* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

**Background:** Amid the COVID-19 pandemic, mixed evidence has emerged regarding its impact on psychiatric disorders and symptoms. This thesis synthesizes findings from the ELSA-Brasil São Paulo Research Center to evaluate pandemic-related psychopathology, network structures of mental symptoms, trajectories of common mental disorders (CMD), and incidence of suicidal ideation during the pandemic. Aim: To investigate changes in psychiatric symptom rates, the connectivity of mental symptom networks, CMD symptom trajectories, and risk factors associated with increased suicidal ideation during the COVID-19 pandemic. **Methods:** Data from the ELSA-Brasil São Paulo Research Center was used, encompassing pre-pandemic and pandemic assessments. The pre-pandemic waves include assessments from 2008–2010 (Wave 1), 2012–2014 (Wave 2), and 2016–2018 (Wave 3). The pandemic assessments, referred to as Wave COVID (WC), comprise four waves: May–July 2020 (WC1), July–September 2020 (WC2), October–December 2020 (WC3), and April–June 2021 (WC4). The Clinical Interview Scheduled-Revised (CIS-R) and the Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21) instruments were utilized to measure psychiatric symptoms and common mental disorders across these periods. Analytical approaches, including multivariable generalized linear models, network analysis, group-based trajectory modeling, and logistic regression, were applied to compare psychiatric symptom rates, examine mental symptom network structures, identify CMD symptom trajectories, and assess suicidal ideation incidence. **Results:** No significant increase in rates of CMDs was found. Younger age, female sex, lower educational level, and non-white ethnicity were consistently linked with increased odds for psychiatric disorders and worsened trajectories of symptoms. Network analysis

indicated higher overall connectivity among mental symptoms during the pandemic, particularly between general worries and health concerns. A threefold increase in suicidal ideation was observed. Previous CMD (OR 7.17; 95% CI 4.43 - 11.58) and adverse childhood events (ACE) (OR 1.72 95% CI 1.09 - 2.72) increased the odds of suicidal ideation. **Conclusion:** Our findings do not support a consistent worsening of psychopathology within the cohort during the pandemic. The increased network connectivity suggested a complex interplay between psychiatric symptoms. The identification of specific risk factors for worsened mental health outcomes, including socioeconomic disadvantages and previous psychiatric disorders, emphasizes the importance of targeted support and interventions.

**Keywords:** Epidemiology; Common Mental Disorders; Depression; Anxiety; COVID-19; Pandemic.



# 1.INTRODUÇÃO

## 1.1 Pandemia COVID-19

Em Dezembro de 2019, o patógeno SARS-CoV-2, também referido como "novo coronavírus" (COVID-19) foi identificado na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China<sup>(1)</sup>. A cidade de Wuhan foi gravemente afetada pela epidemia da COVID-19, com um ritmo exponencial de crescimento de casos confirmados e mortes decorrentes da disseminação do vírus, o que levou a medidas intensivas de quarentena promovidas pelo governo chinês. Tais medidas conseguiram evitar a contaminação para outras cidades chinesas, mas não foram suficientes para impedir a disseminação internacional do patógeno. No final de fevereiro de 2020, milhares de casos passaram a ser identificados em outros países, com rápido alastramento global.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde caracterizou a COVID-19 como uma pandemia<sup>(2)</sup>. A primeira onda de infecções ocorreu na maioria dos países durante abril e maio de 2020 levando a muitas mortes; poucos meses depois, a maioria dos países experimentou uma segunda onda mais severa em comparação com a primeira. Desde então, o mundo tem enfrentado subseqüentes ondas devido a diferentes variantes da COVID-19.

Clinicamente, cerca de 80% dos casos de COVID-19 apresentam-se de forma leve, porém o quadro pode se agravar em pacientes idosos ou com comorbidades clínicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial, obesidade mórbida, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. A apresentação clínica é muito heterogênea e pode variar de assintomática até doença crítica, os sintomas mais comuns são febre, dispneia, fadiga, cefaléia e mialgia<sup>(3)</sup>. Dentre as formas graves, a pneumonia é a complicação mais comum, evoluindo frequentemente com hipoxemia, com necessidade de ventilação mecânica e cuidados intensivos por tempo prolongado.

No início de 2020, a propagação global do vírus levou a mudanças significativas no estilo de vida<sup>(4)</sup>. A mobilidade física sofreu grande redução com as imposições de lockdowns e quarentenas na maioria dos países. Em contrapartida, houve um grande aumento das atividades virtuais como teleconferências, aprendizado online, teletrabalho, telemedicina e compras online<sup>(5)</sup>.

A maioria dos países implementaram campanhas de vacinação a partir de 2021, mas a COVID-19 continuou a afetar as populações, uma vez que as vacinas são eficazes contra variantes específicas da COVID-19, e não contra todas as mutações<sup>(6)</sup>. Até a presente data, o número de pessoas infectadas por COVID-19 globalmente totalizam 770 milhões, e as mortes relatadas pela doença totalizam 6,95 milhões (<https://covid19.who.int/>), mas estimativas por medidas de excesso de mortalidade apontam que o número real de mortes pode ser de duas a três vezes maior<sup>(7)</sup>.

Em 5 de maio de 2023, a Organização Mundial da Saúde declarou que a COVID-19 deixou de ser considerada uma “emergência de saúde global”, mas enfatizou que continua sendo uma ameaça à saúde global<sup>(8)</sup>.

## **1.2 Transtornos mentais comuns**

### **1.2.1 Definição e fatores de risco**

O conceito de Transtornos Mental Comum (TMC) foi criado na década de 1990 para incorporar diversas categorias diagnósticas que tem grande prevalência na população geral e, ao mesmo tempo, são muito correlacionadas entre si. Os TMC englobam diferentes tipos de transtornos depressivos, ansiosos e também o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)<sup>(9)</sup>. Os TMCs podem variar de leve a grave e frequentemente estão associados a problemas físicos e sociais<sup>(9)</sup>. Eles podem resultar em incapacidade física e perda de funcionalidade social e ocupacional, sendo uma fonte significativa de sofrimento tanto para os indivíduos quanto para aqueles que os cercam. Tanto a ansiedade quanto a depressão muitas vezes permanecem não diagnosticadas<sup>(10)</sup> e, por vezes, os indivíduos não procuram ou não recebem tratamento. Se não tratados, os TMCs têm mais probabilidade de levar a deficiências físicas, sociais e ocupacionais de longo prazo e à mortalidade precoce<sup>(11)</sup>.

Os episódios depressivos têm como sintomas principais o humor depressivo e a perda de interesse ou prazer em atividades previamente prazerosas. Entre os transtornos de ansiedade estão o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e fobias. Os sintomas de depressão e ansiedade frequentemente coexistem, resultando em muitos pacientes

atendendo aos critérios para mais de um TMC. O TOC é caracterizado por uma combinação de pensamentos obsessivos e comportamentos compulsivos<sup>(12)</sup>.

Dívidas e estresse financeiro estão associados à predisposição ao desenvolvimento de depressão e ansiedade, e cada vez mais as evidências sugerem uma associação causal<sup>(13)</sup>. Há uma ampla gama de outras associações conhecidas com TMCs, incluindo: ser mulher<sup>(14)</sup>; estresse no trabalho<sup>(15)</sup>; isolamento social<sup>(16)</sup>; ser membro de alguns grupos étnicos<sup>(17)</sup>; moradia precária; eventos negativos de vida (como bullying, violência, luto, perda de emprego); adversidades na infância incluindo negligência emocional, abuso físico e sexual<sup>(18)</sup>; cuidados institucionais, baixo peso ao nascer<sup>(19)</sup>; má saúde física; histórico familiar de depressão<sup>(20)</sup>; relações interpessoais de baixa qualidade e familiares, ter um parceiro com saúde debilitada, ser cuidador<sup>(21)</sup>; e problemas com álcool e drogas ilícitas<sup>(22)</sup>.

### 1.2.2 Epidemiologia da depressão e ansiedade

Baseado na literatura até o início da pandemia COVID-19, a prevalência em 12 meses dos transtornos depressivos varia consideravelmente entre os países, mas se aproxima a 5,5 - 6% no geral<sup>(23)</sup>. A probabilidade de depressão ao longo da vida é três vezes maior (15-18%), o que significa que os transtornos depressivos são comuns, com quase uma em cada cinco pessoas vivenciando um episódio em algum momento de suas vidas<sup>(24)</sup>. Notavelmente, a prevalência em 12 meses dos transtornos depressivos é semelhante ao comparar países de alta renda (5,5%) com países de baixa e média renda (5,9%)<sup>(25)</sup>.

O primeiro episódio depressivo costuma se iniciar entre a metade da adolescência até os meados dos 40 anos, mas quase 40% vivenciam seu primeiro episódio de depressão antes dos 20 anos de idade, com uma idade média de início nos meados dos 20 anos<sup>(26)</sup>. Ao longo da vida, a depressão é quase duas vezes mais comum em mulheres do que em homens e, em ambos os gêneros, um pico na prevalência ocorre na segunda e terceira décadas de vida, seguido por um pico mais modesto, na quinta e sexta décadas<sup>(27)</sup>.

A discrepância na prevalência da depressão entre homens e mulheres é conhecida como a lacuna de gênero, e acredita-se que ela esteja associada a diversas causas. Diferenças biológicas e psicológicas inerentes ao sexo podem

influenciar a suscetibilidade à doença. Além disso, fatores ambientais podem afetar indivíduos em níveis individuais e sociais<sup>(28)</sup>.

A depressão frequentemente se inicia na juventude e pode seguir um curso crônico e, por esse motivo, é uma das principais causas de perda de anos de vida ajustados por incapacidade. Portanto, a depressão representa um significativo desafio para a saúde pública global<sup>(29)</sup>.

No que se refere aos transtornos ansiosos, devido a diferenças metodológicas, as estimativas da prevalência nas populações variam amplamente em estudos de grande escala<sup>(30)</sup>. Na vida adulta, 10%-14% da população atende aos critérios do DSM para transtorno de ansiedade dentro de um ano, e a prevalência é ainda maior em pessoas entre 18 e 25 anos. Os poucos estudos metodologicamente sólidos das tendências temporais não mostram evidências de aumento da prevalência de ansiedade nas décadas de 1990 e 2000, e há uma tendência de aumento na década de 2010<sup>(31,32)</sup>.

Em grandes pesquisas de saúde mental mundial realizadas em 27 países, a prevalência de transtornos de ansiedade foi maior em países de alta renda<sup>(33,34)</sup>. Não está claro se esse achado reflete verdadeiras diferenças regionais ou culturais, problemas com critérios diagnósticos ou diferenças no relato de sintomas<sup>(35)</sup>. No entanto, existem correlatos sociodemográficos consistentes em todas as nações. Importante destacar que os transtornos de ansiedade são 1,3-2,4 vezes mais prevalentes em mulheres do que em homens, o que é acentuado durante o desenvolvimento e evidente após a adolescência. Os transtornos de ansiedade também são mais comuns em pessoas com estado civil solteiro, baixa educação, baixa renda e desempregados<sup>(33,34)</sup>.

Estudos epidemiológicos mostram uma relação relativamente alta entre a prevalência em 12 meses e a prevalência ao longo da vida para transtornos de ansiedade, indicando uma natureza crônica recorrente. Estudos prospectivos mostram que os pacientes com transtornos de ansiedade podem apresentar sintomas por anos<sup>(36-38)</sup>. Entre os pacientes com apenas um transtorno de ansiedade, as taxas de remissão em dois anos foram de cerca de 70% para transtorno de pânico sem agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada, diminuindo para 50-55% para transtorno de ansiedade social e transtorno de pânico com agorafobia e 43% para aqueles com múltiplos transtornos de ansiedade<sup>(36)</sup>.

Além dos impactos psíquicos, os transtornos de ansiedade podem prever relacionamentos instáveis, pior funcionamento e maior absenteísmo no trabalho do que em pessoas que não têm esses transtornos, com grandes custos econômicos e efeitos na saúde somática<sup>(39,40)</sup>. O risco de morte mostrou-se aumentado em 1,4 vezes por causas naturais e em 2,5 vezes por causas não naturais<sup>(41)</sup>. A ansiedade tem sido consistentemente associada a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (razão de risco 1,5)<sup>(42)</sup>, e há evidências emergentes de um risco aumentado para outras condições clínicas, incluindo acidente vascular cerebral, diabetes, artrite e doença pulmonar em comparação com a população geral<sup>(43)</sup>.

### 1.3 Ideação suicida

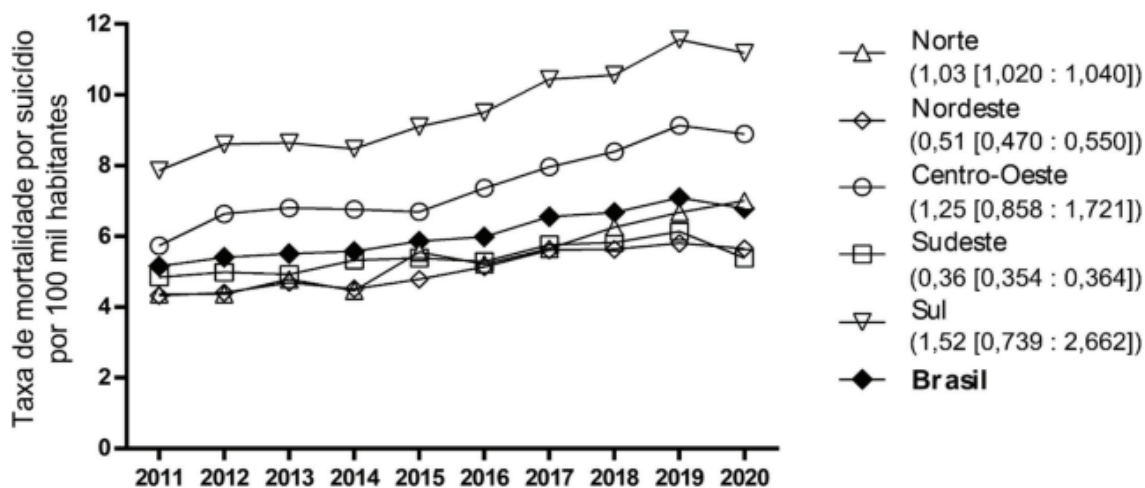
A ideação suicida refere-se aos pensamentos, fantasias ou preocupações de um indivíduo referentes a tirar a própria vida. Normalmente associada a transtornos mentais e ao sentimento de solidão, e pode variar desde pensamentos pouco estruturados até desejos intensos de acabar com a própria vida, podendo levar ao planejamento ou até à tentativa de suicídio<sup>(44)</sup>.

Acredita-se que a ideação suicida se origina de uma interação complexa de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Fatores sociodemográficos, incluindo idade, gênero e status socioeconômico, são considerados fatores de risco importantes<sup>(45)</sup>. Além disso, indivíduos expostos a experiências adversas na infância (EAI), tanto diretas (por exemplo, abuso e negligência) quanto indiretas (por exemplo, conflitos, abuso de substâncias ou doença mental na família), muitas vezes enfrentam mais problemas físicos e mentais na idade adulta, incluindo uma maior predisposição para a suicidalidade<sup>(46)</sup>. Outros fatores ambientais e comportamentais, como isolamento social, abuso de álcool e dificuldades financeiras, aumentam ainda mais a susceptibilidade à ideação suicida<sup>(45)</sup>.

As taxas de suicídio não sofreram grande alteração durante a pandemia. Uma meta-análise recente com 45 estudos demonstrou que as taxas de suicídio praticamente não se alteraram comparando o período pré-pandêmico (antes de 2020) e o peri-pandêmico (2020-2022)<sup>(47)</sup>. Interessantemente, no Brasil estas taxas sofreram um declínio do ano de 2020 (Figura 1)<sup>(48)</sup>. Apesar de não ter ocorrido um aumento nas taxas de suicídio durante a pandemia na maioria dos países, a

investigação sobre a ideação suicida nessas populações ainda é carente e de grande interesse da comunidade científica<sup>(49)</sup>.

Figura 1. Série histórica da taxa de brasileiros que morreram por suicídio de 2011 a 2020 com variação percentual anual e intervalo de confiança estratificados por região<sup>(48)</sup>



#### 1.4 Relação entre a pandemia COVID-19 e a saúde mental

Até a concepção da presente tese, no início de 2020, a literatura sobre o impacto da pandemia sobre a saúde mental da população era muito árida. Em um estudo realizado na cidade de Wuhan em indivíduos em quarentena por conta da COVID-19, comparando-se com indivíduos da cidade de Shangai que não estavam em quarentena, observou-se uma prevalência maior de sintomas ansiosos graves naqueles na cidade em confinamento, sendo fatores de risco a percepção de susceptibilidade em adquirir a doença e confusão sobre a veracidade das informações, enquanto que alta confiança na medida de isolamento como meio eficaz de prevenir a doença foi associada a um risco menor de ansiedade grave<sup>(50)</sup>. Em um estudo realizado com 1210 respondentes de 194 cidades chinesas, observou-se que 16,5%, 29% e 8% dos sujeitos descreveram, respectivamente, sintomas moderados a graves de depressão, ansiedade e estresse<sup>(51)</sup>. Estes dados preliminares apontavam para o impacto que a pandemia do novo coronavírus provocaria na saúde mental e a necessidade de algum suporte psicológico para alguns indivíduos da população afetada.

Um estudo transversal online realizado na China com 7.236 voluntários, além de coletar informações demográficas e conhecimentos sobre COVID-19, identificou nos participantes transtorno de ansiedade generalizada (35%), sintomas depressivos (20%) e alterações na qualidade de sono (18.2%)<sup>(52)</sup>. Outro estudo transversal comparou a população na cidade de Chongqing (adjacente a Hubei) que foi afetada pela quarentena, com populações de cidades próximas que não foram afetadas. Revelou-se que na área afetada a prevalência de ansiedade e depressão foi significativamente maior<sup>(53)</sup>.

### 1.5 ELSA-Brasil

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é uma coorte prospectiva e longitudinal composta por 15.105 participantes de seis universidades das principais cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Belo Horizonte, Vitória e Porto Alegre). No momento de sua concepção, era a primeira e maior coorte da América Latina. Seus objetivos são identificar os determinantes clínicos e sociodemográficos da mortalidade e do desenvolvimento de doenças crônicas em uma população do Brasil, um país de renda baixa/média. Inicialmente, visava recrutar 15.000 de 52.137 potenciais participantes, estratificados por sexo, idade e categoria ocupacional. As metas de recrutamento foram definidas por sexo (50% cada), idade (15% entre 35-44 anos, 30% entre 45-54 anos, 40% entre 55-64 anos e 15% entre 65-74 anos) e categoria ocupacional (35% do nível de apoio, com ensino fundamental incompleto; 35% com ensino médio e 30% com ensino superior/nível de ensino). De 16.435 participantes interessados, 15.821 foram pré-inscritos e deram consentimento por escrito, respondendo a uma pré-entrevista inicial. Apenas 716 (4,5%) deles não completaram o exame inicial, resultando em uma amostra final de 15.105 participantes. As metas de recrutamento foram totalmente alcançadas em todos os centros<sup>(54)</sup>.

A coorte começou em agosto de 2008, quando os participantes elegíveis eram todos funcionários ativos ou aposentados dessas universidades, com idades entre 35 e 74 anos, e sem grandes distúrbios neurocognitivos no momento da inscrição. Ondas posteriores não recrutaram novos participantes. A primeira (O1), segunda (O2) e terceira (O3) ondas ocorreram em 2008-2010, 2012-2014 e 2016-2018,

respectivamente. Durante cada onda, avaliações no local consistiram em entrevistas clínicas e exames, coletando informações sobre variáveis sociodemográficas, histórico clínico, histórico familiar de doenças, fatores relacionados a estilo de vida e medidas antropométricas. Exames laboratoriais também foram coletados durante as visitas<sup>(54,55)</sup>.

Em 2020 e 2021, durante a pandemia, foram realizadas as "ondas COVID-19" de coletas apenas pelo centro de pesquisa de São Paulo. Os dados coletados em 2020 consistiram em quatro avaliações online (Oc1, Oc2, Oc3 e Oc4, respectivamente, realizadas entre maio e julho de 2020; agosto a setembro de 2020; outubro a dezembro 2020; e abril a junho de 2021). Na Oc1 foram enviadas duas avaliações: Um questionário abrangendo aspectos sociodemográficos, informações acerca do distanciamento social na pandemia, tratamentos psicológicos ou psiquiátricos pregressos e em curso, engajamento em atividades durante a pandemia como atividade física, práticas de meditação e atividades de lazer, informações sobre infecções por COVID-19, escalas psiquiátricas; e a entrevista estruturada CIS-R. Nas Oc2, Oc3 e Oc4, foram enviados questionários abrangendo escalas psiquiátricas e variáveis semelhantes à Oc1, incluindo aspectos sobre a vacinação.

As medidas de *lockdown* mais severas em São Paulo começaram em 22 de março de 2020 e continuaram até 10 de julho de 2020; portanto, Oc1 corresponde às semanas de 8 a 16 da quarentena; Oc2 corresponde a um aumento exponencial de mortes e casos no Brasil, com alguma flexibilização nas medidas de quarentena adotadas no final de setembro, e Oc3 corresponde a uma diminuição moderada na taxa de mortes diárias e casos e maiores medidas de relaxamento da quarentena no Brasil. Oc4 corresponde ao período das campanhas de vacinação, mas ao mesmo tempo um importante aumento de casos de COVID-19.



## 2. JUSTIFICATIVA E ORGANIZAÇÃO DESTA TESE

### 2.1 Justificativa

O conjunto de informações coletadas pela literatura até o momento da concepção do estudo que embasou a presente tese nos apontava para a importância da incidência de sintomas ansiosos, depressivos e de insônia nas populações sob quarentena. Ainda assim, estudos transversais em mídias sociais não são designadas a realizar diagnósticos, mas apenas a acessar sintomas. Tal distinção é importante pois sintomas psiquiátricos como depressão ou ansiedade, por exemplo, normalmente remitem espontaneamente e não configuram transtornos depressivos ou ansiosos<sup>(56)</sup>. Adicionalmente, tais estudos recrutaram amostras a partir de redes conectadas a amostras anteriores, configurando uma amostragem em “snowball”, um viés de seleção. Ademais, estudos do tipo *survey* pela internet não conseguem controlar se um participante responde diversas vezes o mesmo questionário, se o questionário foi representativo de uma população ou se apenas de quem tem mais acesso à internet, por exemplo. Por fim, estudos transversais realizam uma abordagem limitada a um ponto específico no tempo, sem seguimento.

Para superar essas limitações, esta tese se propôs a estudar o impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental da população geral, através de um estudo robusto e longitudinal de coorte.

O ELSA-Brasil é uma coorte prospectiva e longitudinal, conduzida desde 2008, que permite superar as limitações dos estudos realizados até então, por coletar dados em diferentes momentos do tempo permitindo melhor comparação das prevalências, além de ter uma forma de amostragem mais representativa da população. Com a disponibilização dos dados de mais de 12 anos do ELSA-Brasil, com 3 ondas de coletas realizadas antes da pandemia de COVID-19 e 4 ondas realizadas no decorrer da pandemia, pode-se realizar análises mais robustas sobre o impacto da pandemia na saúde mental, e quais preditores estão associados a piores desfechos. Além disso, pode-se também realizar análises comparando pontos intra-pandemia.

## 2.2 Organização

A presente tese se divide em quatro diferentes estudos que foram realizados a partir dos dados coletados pela coorte ELSA-Brasil. Os métodos e resultados de cada artigo estão apresentados sequencialmente. Uma discussão é desenvolvida para cada artigo, e ao final da tese, uma discussão mais abrangente é apresentada.

Todos os estudos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (CAAE nº 30866220.0.0000.0076, parecer nº 6.645.542) e são relatados de acordo com as diretrizes STROBE<sup>(57)</sup>. Todos os pacientes forneceram consentimento informado eletrônico para participação.

### **3. ESTUDO 1 - Prevalência e fatores de risco de sintomas e diagnósticos psiquiátricos antes e durante a pandemia de COVID-19<sup>(58)</sup>**

#### **3.1 OBJETIVOS**

Para superar as limitações na literatura dos efeitos da pandemia sobre os diagnósticos e sintomas psiquiátricos, este estudo apresentou 3 objetivos. O primeiro foi comparar as prevalências de transtornos mentais comuns e sintomatologia psiquiátrica entre as avaliações pré-pandemia e pandemia. A hipótese inicial era a de que haveria um aumento na prevalência de transtornos mentais e de sintomas psiquiátricos. O segundo objetivo foi avaliar as alterações de escores de sintomas psiquiátricos em três diferentes momentos no decorrer da pandemia em 2020. A hipótese inicial era de que haveria um aumento progressivo dos escores. O terceiro objetivo foi avaliar a associação entre variáveis de exposição e transtornos mentais durante a pandemia. Hipotetizamos que o sexo feminino, menor nível de escolaridade, etnia não branca e transtornos psiquiátricos prévios seriam fatores de risco para transtornos mentais, como observado em estudos do ELSA-Brasil anteriores à pandemia<sup>(59,60)</sup> e no mundo<sup>(61)</sup>, assim como idosos, pessoas com baixa saúde física e com doenças crônicas (fatores de risco para formas graves de COVID-19). Além disso, esperávamos que variáveis associadas à solidão e ao estresse na quarentena estariam associadas a um maior risco de transtornos mentais<sup>(62)</sup>, e aquelas associadas ao lazer e práticas de alívio do estresse, com menor risco para transtornos mentais. Por fim, hipotetizamos que uma maior compreensão da COVID-19 (incluindo comportamentos de higiene, distanciamento físico e concordância com a quarentena) seriam fatores protetores.

#### **3.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

##### **3.2.1 Desenho do estudo**

Para este estudo, utilizamos os dados coletados nas ondas O1, O2, O3, Oc1, Oc2 e Oc3; apenas no estado de São Paulo da coorte ELSA-Brasil.

### 3.2.2 Participantes

Os participantes do centro de São Paulo da coorte ELSA-Brasil são servidores públicos ativos ou aposentados da Universidade de São Paulo, que permaneceram fisicamente afastados de 20 de março até o final de 2020, com a maioria das atividades sendo realizadas virtualmente, exceto os serviços essenciais de saúde e pesquisa.

A coleta de dados para o estudo foi divulgada nos jornais da universidade e nas redes sociais. Todos os participantes inscritos no centro de pesquisa de São Paulo que completaram a terceira onda O3 e pudessem responder a pesquisas online (ou seja, disponibilidade de internet e posse de um smartphone, tablet ou computador pessoal) foram considerados elegíveis e inicialmente contatados por meio de seus e-mails pessoais ou profissionais usando a plataforma RedCap<sup>(63)</sup>. Se não respondessem a três e-mails enviados em intervalos semanais, tentávamos adicionalmente contatá-los por meio de três mensagens de texto (ou chamadas telefônicas se os números de celular não estivessem disponíveis) também enviadas em intervalos semanais. Entrevistas telefônicas foram realizadas se os participantes as solicitassem explicitamente devido a dificuldades em compreender ou preencher questionários online.

### 3.2.3 Variáveis utilizadas

#### 3.2.3.1 Variáveis psiquiátricas

Os diagnósticos psiquiátricos foram avaliados usando a versão brasileira validada da *Clinical Interview Schedule-Revised* (CIS-R)<sup>(64,65)</sup>, uma entrevista estruturada para medição e diagnóstico de transtornos mentais comuns na comunidade. O CIS-R tem baixa sensibilidade, o que pode subestimar ligeiramente as taxas de transtornos mentais, embora sua especificidade seja alta<sup>(66)</sup>. A versão completa do CIS-R foi aplicada presencialmente aos participantes das ondas O1 e O3<sup>(55)</sup>, e foi parcialmente aplicado na O2, apenas com os domínios associados a depressão. Devido a sua extensão, foi aplicado apenas durante a primeira coleta da onda COVID-19 (Oc1).

O CIS-R inclui a avaliação de 14 sintomas e 13 transtornos psiquiátricos com base na Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10). Os domínios do CIS-R são queixas somáticas, fadiga, concentração e esquecimento, distúrbios do sono, irritabilidade, preocupação com a saúde física, depressão, ideias depressivas, preocupações gerais, ansiedade, fobias, ataques de pânico, compulsões e obsessões. As pontuações para cada seção variam de 0 a 4 (exceto para a pontuação de ideias depressivas que varia de 0 a 5); portanto, a pontuação total varia de 0 a 57. Um sintoma está presente se a pontuação da seção correspondente for  $\geq 2$ .

Os sintomas relevantes são agrupados para formar, com questões acessórias e com base em um algoritmo seguindo os critérios diagnósticos do CID-10, os seguintes diagnósticos: episódio depressivo leve sem (F32.00) e com sintomas somáticos (F32.01); episódio depressivo moderado sem (F32.10) e com sintomas somáticos (F32.11); episódio depressivo grave (F32.2); agorafobia sem (F40.00) e com transtorno de pânico (F40.01); transtorno de ansiedade social (TAS, F40.1); fobias específicas (isoladas) (F40.2); transtorno de pânico (TP, F41.0); transtorno de ansiedade generalizada (TAG, F41.1); e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC, F42.9). Por fim, diagnósticos F32.xx foram agrupados em 'transtornos depressivos', e diagnósticos F40.xx e F41.xx foram agrupados em 'transtornos de ansiedade'. Além disso, a pontuação total do CIS-R é obtida pela adição das pontuações de todos os 14 sintomas (não binarizados). Com base nessa pontuação, é definido operacionalmente um diagnóstico de transtorno mental comum (TMC) (CIS-R > 11)<sup>(64)</sup>. Finalmente, a pontuação do CIS-R de sintomas depressivos foi calculada somando-se as pontuações de sintomas de depressão, ideias depressivas, fadiga, concentração/esquecimento e distúrbio do sono conforme usado anteriormente<sup>(59,67)</sup>.

Devido às restrições da quarentena durante a pandemia, não foi possível coletar dados do CIS-R presencialmente, como feito em ondas anteriores. Portanto, usamos um formato eletrônico e autoaplicado do CIS-R que era idêntico ao usado em entrevistas clínicas. É importante ressaltar que a versão online era autoaplicada, enquanto a versão no local era lida por pessoal treinado. Assim, diferenças não controladas nas respostas podem ter ocorrido. No entanto, estudos anteriores já validaram e compararam uma versão eletrônica e autoaplicada do CIS-R com seu formato padrão, mostrando que a versão eletrônica apresenta desempenho válido e confiável<sup>(68,69)</sup>. Um estudo de validação mostrou que o desempenho de ambas as versões era semelhante<sup>(70)</sup>. Nesse estudo, não foram observadas diferenças entre as

pontuações médias em 12 dos 14 sintomas. Além disso, ambas as versões apresentaram precisão semelhante no diagnóstico de distúrbios psiquiátricos<sup>(70)</sup>.

Durante as avaliações da onda COVID-19 (mas não nas anteriores), nós aplicamos as Escalas de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (DASS-21)<sup>(71)</sup>, que é um conjunto autoaplicado de três escalas que medem sintomas de depressão, ansiedade e estresse. As pontuações do DASS-21 variam de 0 a 63, e as sub pontuações dos sintomas variam de 0 a 21. Pontuações mais altas indicam maior gravidade.

### **3.2.3.2 Variáveis sociodemográficas**

Dados sociodemográficos da primeira onda do ELSA-Brasil, como ano de nascimento, sexo, nível de educação (presença ou ausência de diploma universitário) e etnia autodeclarada (branca, parda, preta, indígena e amarela) foram usados. A etnia foi dividida em brancos e não brancos.

### **3.2.3.3 Outras variáveis**

A altura (em cm) foi coletada presencialmente durante a onda 3; portanto, usamos essa informação que julgamos menos propensa a vieses do que a altura autodeclarada, mesmo considerando possíveis alterações de altura ocorridas entre 2016-2018 e 2020. O peso atual do participante (em kg) foi avaliado na onda Oc1. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido dividindo o peso pela altura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Obesidade foi definida como  $\text{IMC} \geq 30$ .

Utilizando informações adicionais coletadas na pesquisa da onda Oc1, codificamos outras variáveis relacionadas à situação domiciliar do participante (que rotulamos como variáveis relacionadas à solidão), comorbidades, estresse associado à quarentena, comportamentos relacionados a ela e fatores relacionados à exposição ao vírus (Tabela 1). Outras variáveis, como evento adverso na infância, evento adverso durante a vida e discriminação racial também estão descritas, mas serão apenas utilizadas nas subseqüentes análises desta tese.

Tabela 1. Variáveis de Exposição

Variáveis de Exposição	Observações
<b>Variáveis sociodemográficas</b>	Dados da O1 (2008-2010)
Mais de 60 anos	Com base na data de nascimento
Etnia não branca	Com base na etnia autodeclarada
Diploma universitário	--
Sexo feminino	--
Renda na linha de base	Dividida entre alta (maior do que mediana) e baixa
<b>Variáveis relacionadas à solidão</b>	Dados da Oc1 (maio-julho 2020)
Qualidade de relacionamentos	classificados em <i>piorou</i> , <i>melhorou</i> ou <i>mantido</i> de acordo com mudanças na qualidade do relacionamento com familiares e amigos, em escala Likert
Habita sozinho	--
Casado	--
Habita com pessoas > 60 anos	--
Habita com crianças em idade escolar	--
<b>Comorbidades</b>	Dados da Oc1 (maio-julho 2020)
Abuso de álcool	Presente se as mulheres relataram tomar >1 dose/dia e os homens >2 doses/dia durante uma determinada semana
Fumante ativo	--
Doenças crônicas	Presença autorreferida de uma ou mais das seguintes condições: diabetes, hipertensão, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral, asma, bronquite crônica ou outras condições crônicas (avaliamos caso a caso)
Obesidade	Índice de Massa Corporal > 30, com base na altura autorreferida (3ª onda 2017-2019) e peso autorreferido (onda COVID-19 de 2020)
Saúde física	Autoavaliação da saúde física em comparação com pessoas da mesma idade, em escala Likert variando de muito ruim (1) a muito boa (5). A variável foi então binarizada em saúde física não muito boa (1 - 4) ou saúde física boa (5).
Transtornos Mentais Anteriores	Presença autorreferida de um ou mais dos seguintes diagnósticos: esquizofrenia, depressão, transtorno de ansiedade generalizada, TOC, transtorno de personalidade, transtorno bipolar, transtorno por uso de substâncias, transtorno alimentar ou outros transtornos psiquiátricos.
<b>Comportamentos relacionados ao COVID-19</b>	Dados da Oc1 (maio-julho 2020)
Alinhado com medidas institucionais, municipais e estaduais	Os participantes preencheram o quanto concordavam com as medidas contra a COVID-19 adotadas pela instituição em que trabalham, pelo município, estado ou federação. Variáveis em escala Likert entre <i>discordo totalmente</i> (1) e <i>concordo totalmente</i> (5). Como havia colinearidade entre instituição, município e estado, elas foram somadas e binarizadas e a metade superior denominada "alinhado". A variável federal foi negativamente correlacionada com as demais, a metade superior foi denominada "alinhado".
Alinhado com medidas federais	

continua

Tabela 1. Variáveis de Exposição

continuação

Variáveis de Exposição	Observações
Devidamente informado sobre o COVID-19	Presente quando os participantes relataram estar devidamente informados sobre a sintomatologia, transmissibilidade e métodos de higiene preventiva da COVID-19
Adota medidas preventivas adequadas	Presente se o participante aderiu às recomendações para reduzir o risco de transmissão da COVID-19 (*).
Obediência à quarentena	Presente se o participante aderiu às recomendações de “ficar em casa” durante a quarentena, como sair de casa somente quando extremamente necessário
<b>Exposições à COVID-19</b>	Dados da Oc1 (maio-julho 2020)
Profissional de saúde	--
Aposentado	--
Trabalhando em casa	--
Trabalhando no escritório	--
Apresentou sintomas de COVID-19	Presente quando pelo menos um sintoma de COVID-19 foi relatado (**)
<b>Variáveis relacionadas ao sofrimento</b>	Dados da Oc1 (maio-julho 2020)
Preocupações com a renda	Classificado como <i>preocupado</i> ou <i>não preocupado</i> de acordo com a pontuação de três questões que avaliam preocupações sobre mudanças de renda durante a pandemia
Práticas para aliviar o estresse	classificado em <i>frequente</i> , <i>esporádico</i> e <i>sem práticas de alívio do estresse</i> com base no número e frequência de atividades de alívio do estresse realizadas por semana, em uma escala Likert
Angústia auto-relatada	Classificado do 1º ao 4º quartis de <i>Angústia auto-relatada</i> de acordo com o grau de angústia que sentiam diante de determinadas situações, em escala Likert (***)
Aumento das tarefas domésticas	Presente quando os participantes relataram fazer mais tarefas em casa durante o período da pandemia do que antes
<b>Outras Variáveis</b>	
Evento adverso na infância (2017-2019)	Participantes que reportaram ao menos um dos seguintes eventos: (a) viveu com alguém que abusava de drogas/álcool/medicamentos (b) viveu com alguém que foi preso/condenado (c) viveu com alguém com depressão ou outro transtorno mental (d) pais separados/divorciados (e) pais ou guardiões morreram antes de ter 14 anos (f) trabalhou durante infância
Evento adverso de vida (2008-2010)	Participantes que reportaram ao menos um dos seguintes eventos durante a vida: (a) ser roubado (b) foi hospitalizado (c) luto pela perda de um parente (d) passou por dificuldades financeiras graves (e) rompimento de uma relação íntima
Discriminação Racial (2017-2019)	Escore total da Escala de Discriminação Quotidiana de participantes que reportaram ter sido discriminados por ancestralidade, nacionalidade ou raça
Impacto Financeiro Familiar Oc1 (maio-julho 2020)	Presente quando a renda total familiar sofreu diminuição de mais de 50% na pandemia COVID-19

(\*) As recomendações foram: lavar as mãos com frequência, tirar os sapatos antes de entrar em casa, usar máscaras, cobrir boca e nariz ao espirrar, não apertar a mão ou beijar ao cumprimentar alguém, lavar embalagens compradas antes de usar e usar álcool gel.

(\*\*) Os sintomas da COVID-19 foram: febre, tosse, falta de ar, dor de garganta, cansaço (Físico), perda/diminuição do olfato, perda/diminuição do paladar.

(\*\*\*) As situações foram: ficar em casa, evitar contato próximo com outras pessoas ou aglomerações, abster-se de encontrar amigos, abster-se de encontrar outros familiares, ter adiado ou cancelado eventos importantes, ter adiado ou cancelado viagens, e receber notícias da pandemia.



### 3.2.4 Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando o software R versão 4.3.1 e o software Stata versão 17.

No início deste estudo, não havia dados de boa qualidade disponíveis sobre a taxa de transtornos psiquiátricos durante a pandemia de COVID-19. Portanto, não estimamos formalmente um tamanho de amostra com base em taxas prévias, mas convidamos todos os participantes elegíveis que participaram da última onda presencial (O3). A significância estatística foi estabelecida sob um limiar alfa de 0,005. Conseqüentemente, os intervalos de confiança foram descritos no limiar de 99,5% (IC 99,5%).

Os dados faltantes dos participantes foram imputados usando a técnica de imputação múltipla por equações encadeadas (MICE - *Multivariate Imputation by Chained Equations*)<sup>(72)</sup>, um método que estima dados faltantes utilizando uma série de regressões de dados não faltantes. Um modelo é ajustado para cada um dos conjuntos de dados criados usando MICE, e o desempenho final é relatado como uma média de todos os modelos. Este método é comumente utilizado para variáveis de desfecho longitudinais<sup>(73)</sup>.

Os dados de 1943, 1799 e 1571 participantes estavam disponíveis nas Oc1 (maio-julho de 2020), Oc2 (julho-setembro de 2020) e Oc3 (outubro-dezembro de 2020). Os dados faltantes foram então imputados usando as variáveis do questionário, as mesmas que foram usadas para criar as variáveis de exposição compostas. Os modelos DASS utilizados para avaliar a variação longitudinal dos escores de sintomas foram então avaliados a partir dos dados criados com a imputação MICE, e os resultados relatados são os efeitos agrupados dos modelos.

Na Oc1, dados de 2117 participantes que completaram o CIS-R estavam disponíveis. Destes, 174 participantes (8,2% da amostra) não completaram o questionário que foi enviado paralelamente ao CIS-R para avaliar as variáveis de exposição. Esses dados foram considerados como faltantes ao acaso e imputados usando MICE.

Para o primeiro objetivo, comparamos a taxa de transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, TOC e TMC entre as avaliações pré-pandemia (O3) e pandemia (Oc1). Não utilizamos informações da O2, que não avaliou o CIS-R completo. Utilizamos o teste Q de Cochran para dados pareados para comparar as

taxas entre as ondas, e análises *post hoc* foram conduzidas aplicando testes de McNemar pareados. Também utilizamos as pontuações contínuas do CIS-R para avaliar mudanças nos escores de sintomas depressivos e totais durante essas avaliações. Para a O2, utilizamos apenas os dados das pontuações depressivas do CIS-R.

No segundo objetivo, utilizamos a escala DASS para avaliar os sintomas de depressão, ansiedade e estresse, bem como os sintomas gerais durante as três avaliações realizadas em 2020: Oc1, Oc2 e Oc3. As mudanças nos sintomas foram avaliadas por meio de modelos lineares, tendo o tempo como variável independente e as pontuações do DASS como variáveis dependentes.

Em relação ao terceiro objetivo, realizamos modelos lineares generalizados (família binomial, link logit) usando o método de mínimos quadrados iterativamente ponderados. Um modelo foi executado para cada variável de exposição e de desfecho separadamente, e todos os modelos foram ajustados pelas covariáveis sexo, idade, nível educacional e etnia. Também analisamos a influência dessas covariáveis separadamente. As variáveis de desfecho foram os transtornos depressivos, transtornos de ansiedade e TMC.

### **3.3 RESULTADOS**

#### **3.3.1 Participantes**

Dos 4191 participantes elegíveis da O3, 2117 participantes (50,5%) responderam o CIS-R, da onda Oc1 e 1943 (46,3%) responderam o questionário associado. As razões para a não inclusão na Oc1 foram a recusa em participar, impossibilidade de contato e óbitos (Figura 2). A amostra incluída quando comparada com a não incluída tinha uma porcentagem significativamente maior de mulheres, indivíduos mais jovens, com um nível educacional mais alto e taxas mais baixas de sintomas psiquiátricos e diagnósticos (Tabela 2). Na amostra incluída na Oc1, 450 (21,3%) apresentaram TMC, 169 (8%) apresentaram transtornos de ansiedade e 60 (2,8%) apresentaram transtornos depressivos (Tabela 3).

As ondas Oc2, Oc3 e Oc4 foram enviadas para todos os elegíveis que haviam respondido a O3. O número de respondentes foi 1687 na Oc2, 1657 na Oc3.

Como as ondas Oc1, Oc2, Oc3 tiveram a duração de apenas 8 semanas, o que foi considerado curto comparado às anteriores, nós incluímos participantes que responderam o questionário daquela onda até uma semana após o final da coleta (totalizando 9 semanas).

Figura 2. Fluxograma das coletas do centro São Paulo do ELSA-Brasil

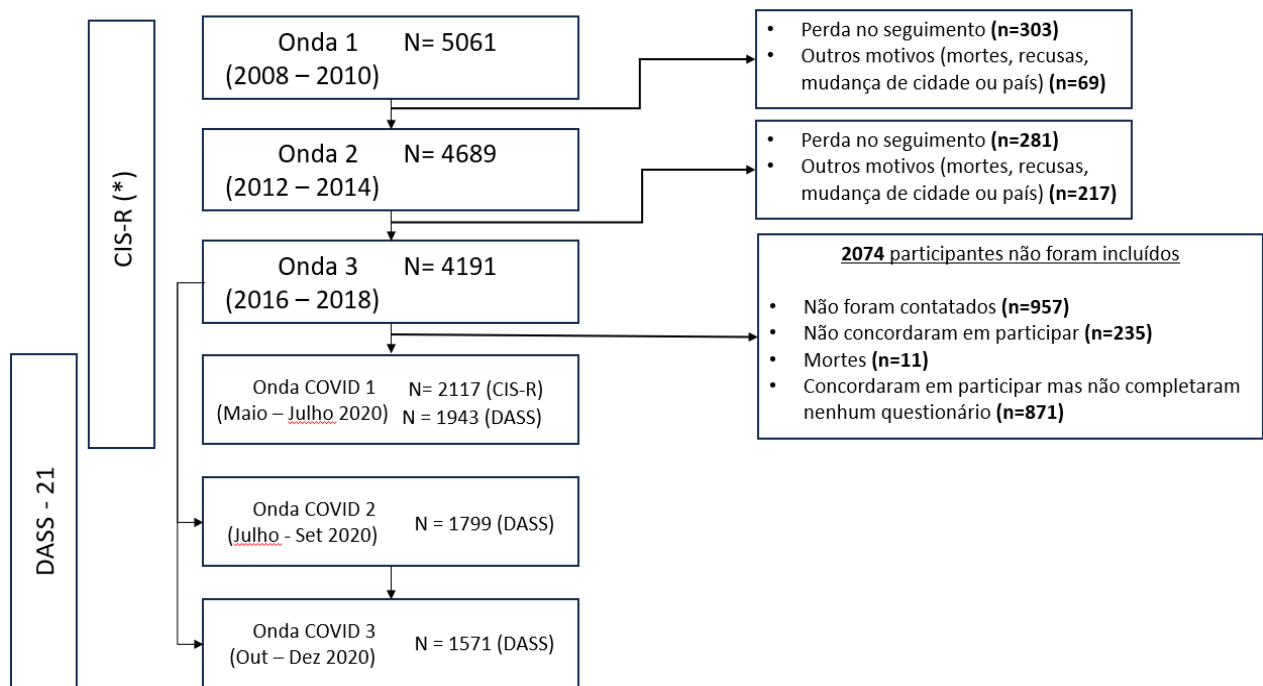


Tabela 2. Comparação entre respondentes e não respondentes na onda Oc1

N	Geral	Não Respondentes	Respondentes	P valor
	4297	2180	2117	
<b>Sociodemográficas</b>				
Idade	63.2 ± 8.8	64.1 ± 8.9	62.3 ± 8.4	<0.001
Nível Educacional				<0.001
Abaixo de Ensino Médio	275 (6.4)	252 (11.6)	23 (1.1)	
Ensino Médio	309 (7.2)	260 (11.9)	49 (2.3)	
Superior Incompleto	1719 (40.0)	931 (42.7)	788 (37.2)	
Diploma Universitário	1994 (46.4)	737 (33.8)	1257 (59.4)	
Sexo				<0.001
Masculino	1914 (44.5)	1030 (47.2)	884 (41.8)	
Feminino	2383 (55.5)	1150 (52.8)	1233 (58.2)	
Etnia				<0.001
Negra	580 (13.7)	356 (16.6)	224 (10.7)	
Parda	889 (21.0)	528 (24.6)	361 (17.3)	
Branca	2538 (59.9)	1144 (53.2)	1394 (66.7)	
Amarela	191 (4.5)	89 (4.1)	102 (4.9)	
Indígena	41 (1.0)	32 (1.5)	9 (0.4)	
<b>Diagnósticos CIS-R</b>				
Transtornos Depressivos				0.093
0	4126 (96.0)	2082 (95.5)	2044 (96.6)	
1	171 (4.0)	98 (4.5)	73 (3.4)	
Transtornos Ansiosos				0.002
0	3637 (84.7)	1809 (83.0)	1828 (86.5)	
1	657 (15.3)	371 (17.0)	286 (13.5)	
TOC				0.803
0	4197 (97.7)	2131 (97.8)	2066 (97.6)	
1	100 (2.3)	49 (2.2)	51 (2.4)	
TMC				0.012
0	3262 (75.9)	1619 (74.3)	1643 (77.6)	
1	1035 (24.1)	561 (25.7)	474 (22.4)	

Comparação entre respondentes e não respondentes usando teste t para variáveis contínuas e testes  $\chi^2$  para variáveis categóricas. Dados socioeconômicos relatados da O1 (idade baseada na data de nascimento) e escores CIS-R da O3 (coletados entre 2016-2018) foram usados para comparações.

Tabela 3. Características da amostra Oc1

	Transtorno Mental Comum			P
	Total	Ausente	Presente	
n	2117	1667	450	
<b>Variáveis Sociodemográficas</b>				
Idade, média (DP)	62.32 (8.41)	63.08 (8.57)	59.54 (7.17)	<b>&lt;0.001</b>
> 60 anos, n (%)	1210 (57.2)	1011 (60.6)	199 (44.2)	<b>&lt;0.001</b>
Nível Educacional, n (%)				<b>&lt;0.001</b>
Abaixo de ensino médio	23 (1.1)	16 (1.0)	7 (1.6)	
Ensino médio	49 (2.3)	36 (2.2)	13 (2.9)	
Superior incompleto	788 (37.2)	578 (34.7)	210 (46.7)	
Diploma universitário	1257 (59.4)	1037 (62.2)	220 (48.9)	
Etnia, n (%)				<b>&lt;0.001</b>
Negra	224 (10.7)	153 (9.3)	71 (16.0)	
Parda	361 (17.3)	260 (15.8)	101 (22.7)	
Branca	1394 (66.7)	1137 (69.1)	257 (57.8)	
Amarela	102 (4.9)	89 (5.4)	13 (2.9)	
Indígena	9 (0.4)	6 (0.4)	3 (0.7)	
Etnia não branca, n (%)	696 (33.3)	508 (30.9)	188 (42.2)	<b>&lt;0.001</b>
Sexo feminino, n (%)	1233 (58.2)	916 (54.9)	317 (70.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Variáveis relacionadas a angústia na pandemia</b>				
Nível de angústia auto relatada, n (%)				<b>&lt;0.001</b>
Baixo (1º quartil)	514 (26.5)	463 (30.2)	51 (12.5)	
Médio (2º quartil)	534 (27.5)	443 (28.9)	91 (22.3)	
Alto (3º quartil)	416 (21.5)	325 (21.2)	91 (22.3)	
Muito alto (4º quartil)	475 (24.5)	300 (19.6)	175 (42.9)	
Práticas para alívio do estresse, n (%)				0.403
Nenhuma	163 (7.7)	123 (7.4)	40 (8.9)	
Esporádicas	1131 (53.5)	886 (53.2)	245 (54.4)	
Frequentes	821 (38.8)	656 (39.4)	165 (36.7)	
Preocupações financeiras, n (%)	1210 (62.1)	894 (58.1)	316 (77.6)	<b>&lt;0.001</b>
Aumento de tarefas domésticas, n (%)	1145 (58.3)	897 (57.7)	248 (60.3)	0.368

Continua

Tabela 3. Características da amostra Oc1

continuação

	Transtorno Mental Comum			P
	Total	Ausente	Presente	
n	2117	1667	450	
<i>Variáveis relacionadas a solidão</i>				
Habita com criança em idade escolar, n (%)	371 (19.1)	276 (17.9)	95 (23.4)	0.016
Habita com > 60 anos, n (%)	704 (33.3)	570 (34.2)	134 (29.8)	0.088
Casado, n (%)	1270 (63.9)	1034 (65.8)	236 (57.0)	<b>0.001</b>
Qualidade das relações, n (%)				<b>&lt;0.001</b>
Piorou	458 (23.4)	325 (21.0)	133 (32.4)	
Manteve	964 (49.2)	794 (51.3)	170 (41.4)	
Melhorou	537 (27.4)	429 (27.7)	108 (26.3)	
Vive sozinho, n (%)	334 (16.8)	266 (16.9)	68 (16.4)	0.868
<i>Comorbidades</i>				
Transtorno mental prévio, n (%)	551 (26.0)	330 (19.8)	221 (49.1)	<b>&lt;0.001</b>
Boa saúde física, n (%)	677 (34.2)	600 (38.3)	77 (18.6)	<b>&lt;0.001</b>
Obesidade, n (%)	582 (27.5)	430 (25.8)	152 (33.8)	<b>0.001</b>
<i>Doenças crônicas, n (%)</i>				<b>0.002</b>
Nenhuma	1102 (52.1)	897 (53.8)	205 (45.6)	
Uma	672 (31.7)	521 (31.3)	151 (33.6)	
Mais de uma	343 (16.2)	249 (14.9)	94 (20.9)	
Fumante ativo de tabaco, n (%)	176 (8.9)	123 (7.9)	53 (12.8)	<b>0.002</b>
Abuso de álcool, n (%)	251 (11.9)	206 (12.4)	45 (10.0)	0.197
<i>Comportamentos relacionados ao COVID-19</i>				
Obediência à quarentena, n (%)	1595 (81.3)	1249 (80.5)	346 (84.2)	0.105
Adota medidas preventivas adequadas, n (%)	981 (49.5)	770 (49.1)	211 (51.1)	0.516
Adequadamente informado sobre COVID-19, n (%)	1094 (55.2)	888 (56.6)	206 (49.9)	0.016
Alinhado com medidas federais, n (%)	943 (48.1)	761 (49.1)	182 (44.3)	0.093
Alinhado com medidas institucionais, municipais e estaduais, n (%)	1069 (54.5)	866 (55.9)	203 (49.4)	0.022
<i>Exposição a COVID-19</i>				
Apresentou sintomas COVID-19	620 (29.3)	397 (23.8)	223 (49.6)	<b>&lt;0.001</b>
Trabalho presencial, n (%)	343 (16.2)	271 (16.3)	72 (16.0)	0.953
Trabalhando de casa, n (%)	798 (37.7)	622 (37.3)	176 (39.1)	0.52
Aposentado, n (%)	491 (23.2)	403 (24.2)	88 (19.6)	0.046
Trabalhador da saúde, n (%)	108 (5.1)	81 (4.9)	27 (6.0)	0.392
<i>Outros Diagnósticos CIS-R</i>				
Transtornos ansiosos, n (%)	169 (8.0)	29 (1.7)	140 (31.1)	<b>&lt;0.001</b>
Transtornos depressivos, n (%)	60 (2.8)	0 (0.0)	60 (13.3)	<b>&lt;0.001</b>

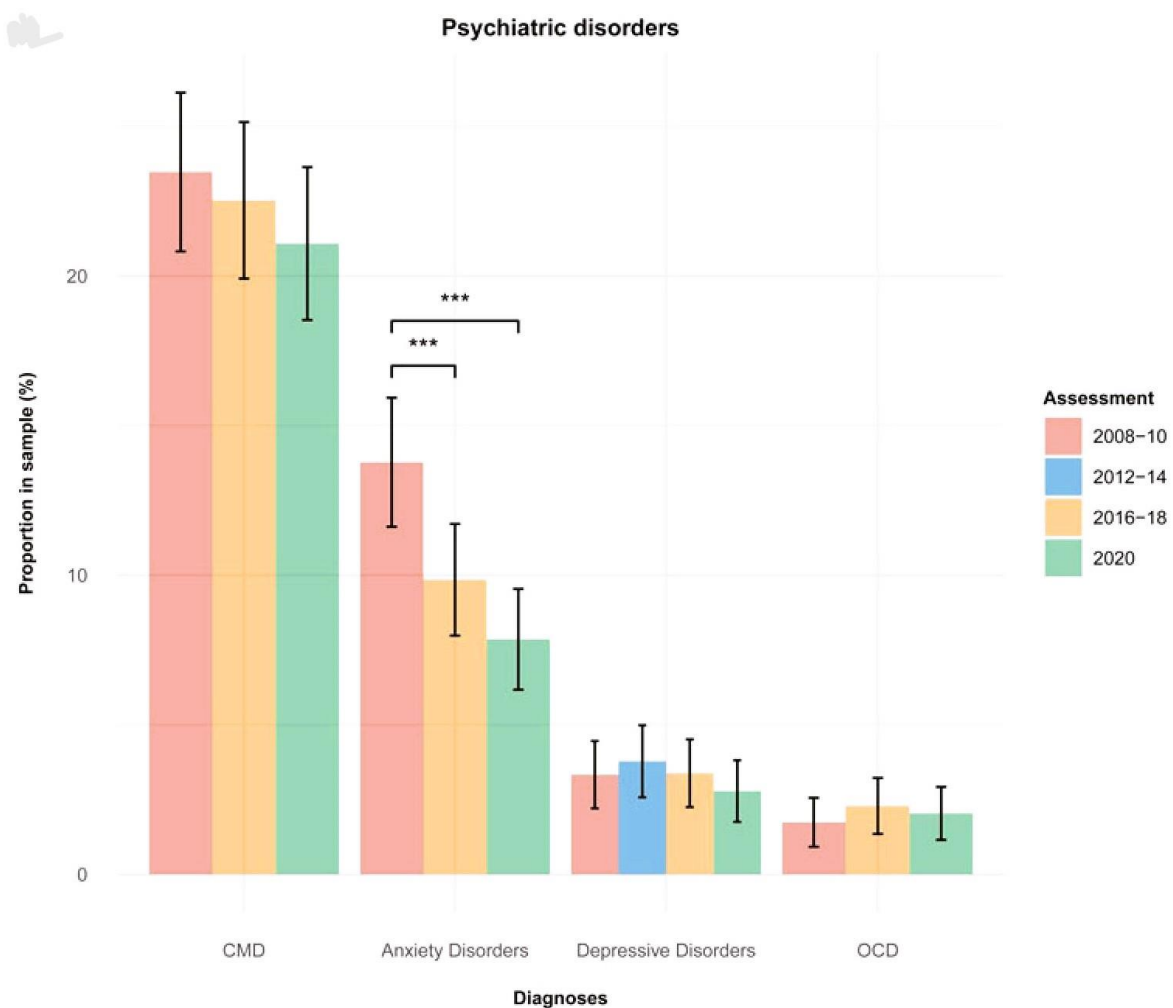
p valores em negrito quando atingem significância de 0.005 em testes t para variáveis contínuas ou testes  $\chi^2$  para variáveis categóricas.

### 3.3.2 Comparação de prevalências de sintomas e transtornos mentais entre antes e durante pandemia

Não encontramos diferenças significativas nas taxas de TMC e transtornos depressivos e TOC entre as ondas O1, O3 e Oc1 (Figura 3). As taxas de ansiedade diminuíram ao longo do tempo (primeira onda: 13,8%, terceira onda: 9,8%, onda COVID: 8,0%;  $Q = 50,58$ ,  $p < 0,001$ ), com diferenças significativas entre a primeira e a terceira ondas ( $\chi^2 = 19,7$ ,  $p$  ajustado  $< 0,001$ ) e a primeira e as ondas COVID ( $\chi^2 = 45,8$ ,  $p$  ajustado  $< 0,001$ ) (Figura 4).

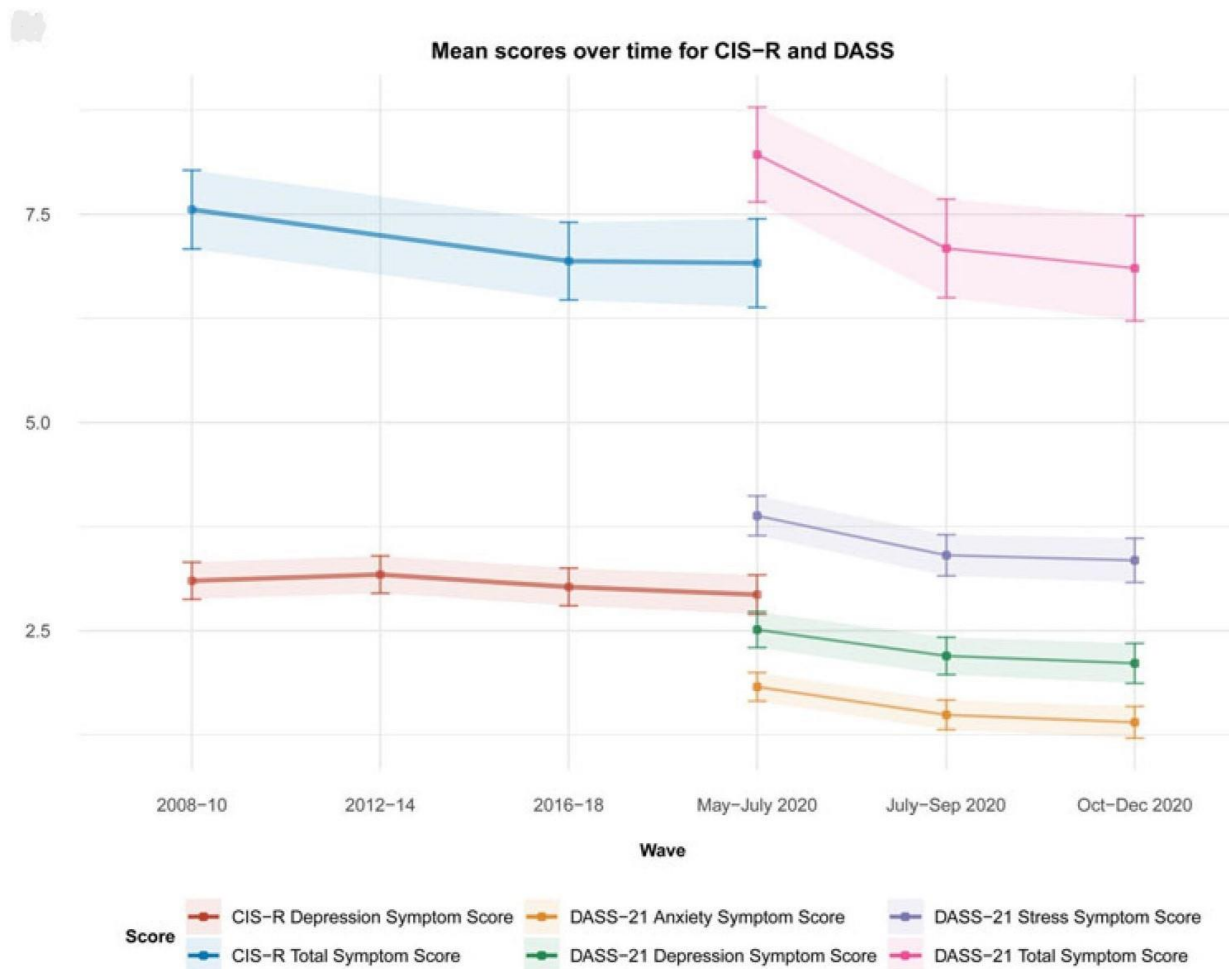
Os escores de sintomatologia total e de depressão do CIS-R não mudaram significativamente no decorrer das ondas O1, O3 e Oc1 (Figura 4 e Tabela 4)

Figura 3. Taxas de transtornos psiquiátricos



Taxas de transtornos psiquiátricos na O1, O2, O3 e Oc1, mudanças significativas foram observadas apenas para transtornos de ansiedade. Os diagnósticos foram avaliados usando o Clinical Interview Schedule-Revised (CIS-R) e são baseados na Classificação Internacional de Doenças, 10ª versão (CID-10). Os diagnósticos F32.xx foram agrupados em 'transtornos depressivos' e os diagnósticos F40.xx e F41.xx foram agrupados em 'transtornos de ansiedade'. TMCs é uma classificação baseada no CIS-R que descreve pessoas com sintomas mentais relevantes (score CIS-R >11).

Figura 4. Média de escores



Escores totais e de depressão CIS-R na O1, O2, O3 e Oc1, e escores DASS de depressão, ansiedade, estresse e totais na Oc1. Os escores DASS diminuíram ao longo das ondas de COVID. DASS, Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse. As barras de erro representam intervalos de confiança de 99,5%.

### 3.3.3 Variações de escores de sintomas psiquiátricos no decorrer da pandemia

Observaram-se reduções significativas nas pontuações DASS-21 para o total de sintomas (Oc3 vs. Oc1:  $\beta = -1,22$ , 99,5% IC -1,58 a -0,86,  $p < 0,001$ ), depressão (Oc3 vs. Oc1:  $\beta = -0,37$ , 99,5% IC -0,50 a -0,23,  $p < 0,001$ ), ansiedade (Oc3 vs. Oc1:  $\beta = -0,37$ , 99,5% IC -0,48 a -0,26,  $p < 0,001$ ) e pontuações de estresse (Oc3 vs. Oc1:  $\beta = -0,48$ , 99,5% IC -0,64 a -0,33,  $p < 0,001$ ) ao longo do tempo, embora não tenham sido observadas mudanças significativas entre as ondas Oc3 e Oc2 (Figura Scores, Tabela 4).



Tabela 4. Modelos de sintomas CIS-R e DASS no decorrer da pandemia

	$\beta$	IC 99.5%	P
<b>CIS-R Total</b>			
<b>O3 vs. O1</b>	-0.62	(-1.34, 0.05)	0.012
<b>Oc1 vs. O1</b>	-0.64	(-1.31, 0.08)	0.009
<b>CIS-R Depressão</b>			
<b>O2 vs. O1</b>	0.07	(-0.25, 0.39)	0.513
<b>O3 vs. O1</b>	-0.07	(-0.39, 0.24)	0.516
<b>Oc1 vs. O1</b>	-0.17	(-0.48, 0.15)	0.142
<b>DASS-21 Total</b>			
<b>Oc2 vs. Oc1</b>	<b>-1.08</b>	<b>(-1.44, -0.71)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc1</b>	<b>-1.22</b>	<b>(-1.58, -0.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc2</b>	-0.14	(-0.50, 0.22)	0.275
<b>DASS-21 Estresse</b>			
<b>Oc2 vs. Oc1</b>	<b>-0.46</b>	<b>(-0.61, -0.30)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc1</b>	<b>-0.48</b>	<b>(-0.64, -0.33)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc2</b>	-0.03	(-0.18, 0.12)	0.614
<b>DASS-21 Depressão</b>			
<b>Oc2 vs. Oc1</b>	<b>-0.29</b>	<b>(-0.43, -0.15)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc1</b>	<b>-0.37</b>	<b>(-0.50, -0.23)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc2</b>	-0.08	(-0.21, 0.06)	0.115
<b>DASS-21 Ansiedade</b>			
<b>Oc2 vs. Oc1</b>	<b>-0.33</b>	<b>(-0.44, -0.22)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc1</b>	<b>-0.37</b>	<b>(-0.48, -0.26)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oc3 vs. Oc2</b>	-0.04	(-0.15, 0.07)	0.270

Comparações significativas com  $p < 0.005$  estão em negrito

### 3.3.4 Preditores associados a transtornos mentais na pandemia

Em relação à idade, sexo, etnia e diploma de ensino superior; para transtornos mentais comuns (TMC), ser mais velho e ter concluído o ensino superior foram associados a um risco reduzido, enquanto não-brancos e mulheres apresentaram um risco aumentado. Para transtornos depressivos, ter um diploma universitário foi um

fator de proteção. Para transtornos ansiosos, idade avançada e ter um diploma universitário foram fatores de proteção (Figura 7, Tabela 5).

Modelos multivariáveis ajustados pelas covariáveis acima mencionadas mostraram, para TMC, que foram exposições protetoras: boa saúde física auto relatada, manutenção ou melhoria da qualidade de relacionamentos próximos, e alinhamento com medidas institucionais, municipais e estaduais. Em contraste, exposições que apresentaram risco aumentado foram: ter mais de uma doença crônica, estar preocupado com a própria renda durante a pandemia, ter apresentado sintomas de COVID-19, níveis elevados de sofrimento durante a quarentena, e apresentar transtornos mentais prévios.

Para transtornos depressivos, ter apresentado sintomas de COVID-19 e apresentar transtornos mentais prévios estavam associados a um risco aumentado, enquanto nenhum fator estava associado a um risco reduzido.

Para transtornos ansiosos, ter apresentado sintomas de COVID-19, descrever níveis elevados de angústia durante a quarentena, transtornos mentais prévios, estar preocupado com a própria renda durante a pandemia e ter mais de uma doença crônica estavam associados a um risco aumentado; enquanto boa saúde física auto relatada estava associada a um risco reduzido.

Tabela 5. Associação entre variáveis de exposição e diagnósticos CIS-R

Variáveis de exposição	Transtorno Mental Comum			Transtornos Ansiosos			Transtornos Depressivos		
	OR	99.5% CI	P	OR	99.5% CI	P	OR	99.5% CI	P
Variáveis Sociodemográficas									
Sexo feminino	<b>1.95</b>	<b>(1.42-2.7)</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.41	(0.88-2.26)	0.042	1.84	(0.82-4.16)	0.035
Diploma Universitário	<b>0.58</b>	<b>(0.43-0.78)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.52</b>	<b>(0.33-0.81)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.41</b>	<b>(0.19-0.88)</b>	<b>0.001</b>
Etnia não branca	<b>1.61</b>	<b>(1.18-2.19)</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.28	(0.8-2.04)	0.135	1.94	(0.92-4.09)	0.013
> 60 anos	<b>0.52</b>	<b>(0.38-0.7)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.48</b>	<b>(0.3-0.76)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.61	(0.28-1.29)	0.064
Variáveis de sofrimento na quarentena									
Angústia auto referida (1º quartil)	ref								
Angústia auto referida (2º quartil)	1.62	(0.96-2.75)	0.01	1.5	(0.66-3.41)	0.168	0.89	(0.22-3.56)	0.803
Angústia auto referida (3º quartil)	<b>2.11</b>	<b>(1.26-3.54)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.61</b>	<b>(1.23-5.52)</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.66	(0.43-6.45)	0.284
Angústia auto referida (4º quartil)	<b>3.95</b>	<b>(2.44-6.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.93</b>	<b>(1.36-6.27)</b>	<b>&lt;0.001</b>	2.42	(0.7-8.43)	0.044
Não realiza práticas de alívio de estresse	ref								
Práticas de alívio de estresse esporádicas	0.99	(0.55-1.79)	0.969	1.05	(0.44-2.54)	0.873	1.29	(0.31-5.36)	0.613
Práticas de alívio de estresse frequentes	0.91	(0.5-1.66)	0.668	1.1	(0.45-2.68)	0.768	1.29	(0.3-5.48)	0.62
Preocupações sobre renda	<b>2.16</b>	<b>(1.48-3.17)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.03</b>	<b>(1.11-3.72)</b>	<b>0.001</b>	2.64	(0.9-7.76)	0.012
Variáveis relacionadas a solidão									
Aumento de tarefas domésticas	1.05	(0.75-1.48)	0.667	1.03	(0.62-1.72)	0.858	1.43	(0.63-3.23)	0.214
Habita com criança em idade escolar	1.03	(0.7-1.54)	0.809	0.96	(0.49-1.88)	0.855	0.75	(0.27-2.1)	0.434
Habita com > 60 anos	1.1	(0.78-1.57)	0.425	0.99	(0.58-1.69)	0.967	0.72	(0.29-1.8)	0.308
Casado	0.79	(0.57-1.11)	0.054	1.34	(0.79-2.25)	0.118	0.71	(0.32-1.56)	0.22

continua

Tabela 5. Associação entre variáveis de exposição e diagnósticos CIS-R

continuação

	Transtorno Mental Comum			Transtornos Ansiosos			Transtornos Depressivos		
Piora de qualidade das relações	ref								
Manteve qualidade das relações	<b>0.49</b>	<b>(0.32-0.76)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.59	(0.33-1.04)	0.009	0.42	(0.17-1.06)	0.009
Melhora de qualidade das relações	<b>0.52</b>	<b>(0.34-0.79)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.62	(0.33-1.15)	0.03	0.42	(0.15-1.16)	0.017
Vive sozinho	1.03	(0.67-1.59)	0.85	0.66	(0.31-1.39)	0.11	1.84	(0.75-4.55)	0.057
Comorbidades									
Transtorno mental prévio	<b>3.39</b>	<b>(2.44-4.71)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.93</b>	<b>(2.44-6.33)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.15</b>	<b>(2.66-14.2)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Boa saúde física	<b>0.38</b>	<b>(0.25-0.58)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.43</b>	<b>(0.23-0.8)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.41	(0.15-1.11)	0.012
Obesidade	1.25	(0.9-1.75)	0.06	1.21	(0.75-1.98)	0.262	1.12	(0.5-2.48)	0.701
Sem doenças crônicas	ref								
1 doença crônica	1.38	(0.97-1.96)	0.011	1.34	(0.79-2.3)	0.12	1.4	(0.61-3.25)	0.258
>1 doença crônica	<b>1.95</b>	<b>(1.27-3)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.36</b>	<b>(1.31-4.28)</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.55	(0.56-4.27)	0.225
Fumante ativo	1.43	(0.86-2.4)	0.048	1.82	(0.96-3.43)	0.008	2.03	(0.67-6.15)	0.067
Abuso de álcool	0.94	(0.56-1.56)	0.725	0.83	(0.37-1.85)	0.516	0.47	(0.09-2.56)	0.212
Comportamentos relacionados à COVID-19									
Obediência à quarentena	1.16	(0.8-1.7)	0.261	1.04	(0.6-1.81)	0.845	1.2	(0.46-3.14)	0.594
Adota medidas preventivas adequadas	0.93	(0.68-1.29)	0.557	1	(0.63-1.6)	0.993	0.52	(0.23-1.19)	0.027
Adequadamente informado sobre COVID-19	0.84	(0.61-1.16)	0.121	0.84	(0.52-1.35)	0.295	0.87	(0.38-1.97)	0.62
Alinhado com medidas federais	0.73	(0.51-1.04)	0.012	0.9	(0.55-1.47)	0.547	0.71	(0.32-1.56)	0.224
Alinhado com medidas institucionais, municipais e estaduais	0.73	(0.53-1)	0.005	0.67	(0.42-1.07)	0.016	0.67	(0.31-1.43)	0.135
Exposição a COVID-19									
Apresentou sintomas de COVID-19	<b>2.8</b>	<b>(2.03-3.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.94</b>	<b>(1.22-3.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.19</b>	<b>(1.48-6.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Trabalhando presencialmente	0.74	(0.48-1.14)	0.048	0.82	(0.44-1.52)	0.358	0.83	(0.3-2.33)	0.62
Trabalhando de casa	1.19	(0.85-1.67)	0.15	0.8	(0.48-1.35)	0.234	1.13	(0.5-2.57)	0.68
Aposentado	0.95	(0.57-1.59)	0.767	1.64	(0.75-3.59)	0.06	0.52	(0.16-1.67)	0.101
Profissional da saúde	0.88	(0.45-1.72)	0.605	1.01	(0.39-2.6)	0.969	1.68	(0.47-6.01)	0.255

A associação foi medida utilizando Razões de Chances (ORs) e Intervalos de Confiança de 99,5%. ORs > 1 e < 1 indicam variáveis associadas a um risco aumentado e diminuído, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional.

Figura 5. Associação de variáveis de exposição com TMCs (Transtornos Mentais Comuns). A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional

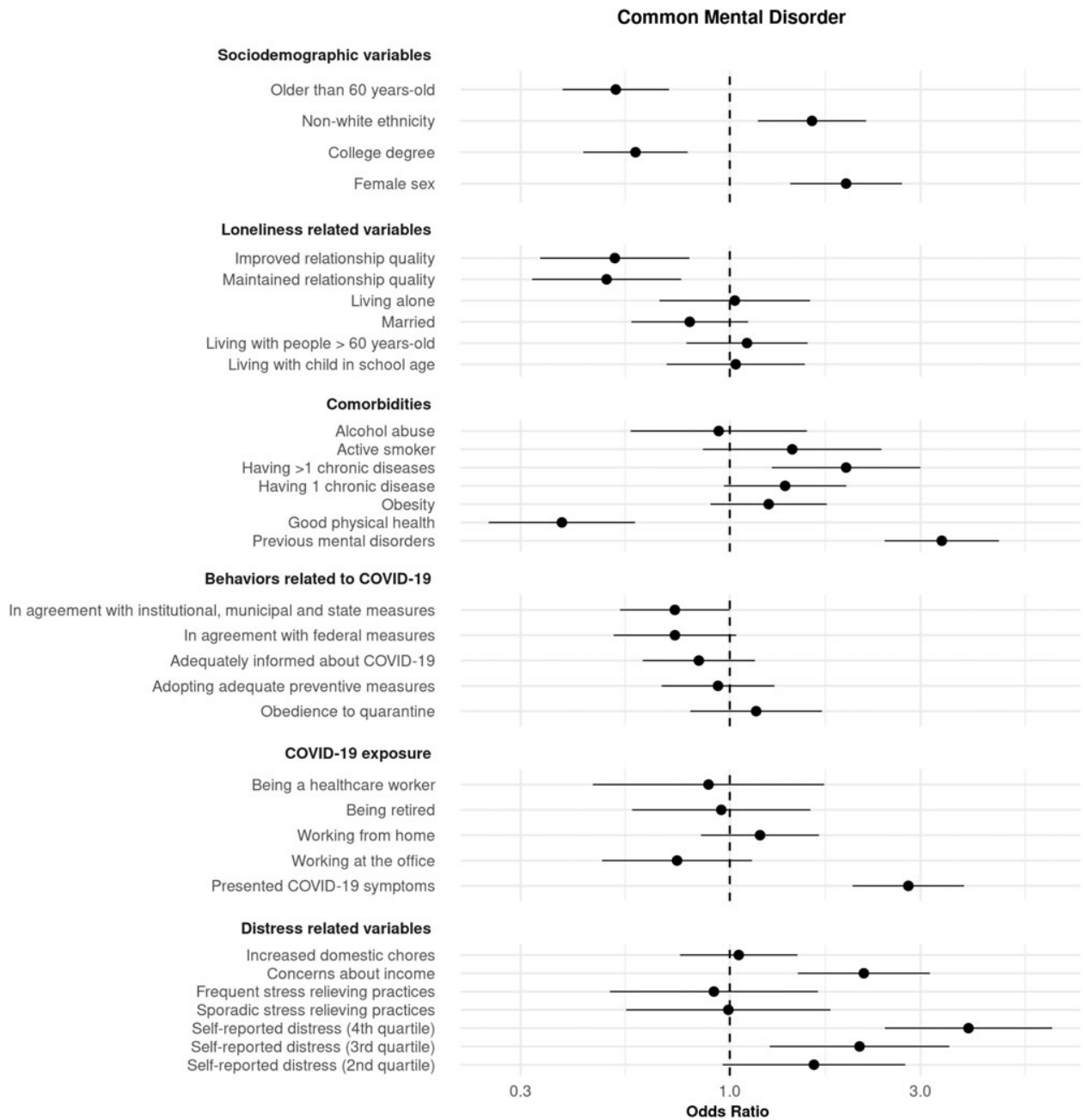


Figura 6. Associação de variáveis de exposição com Transtornos Depressivos. A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional

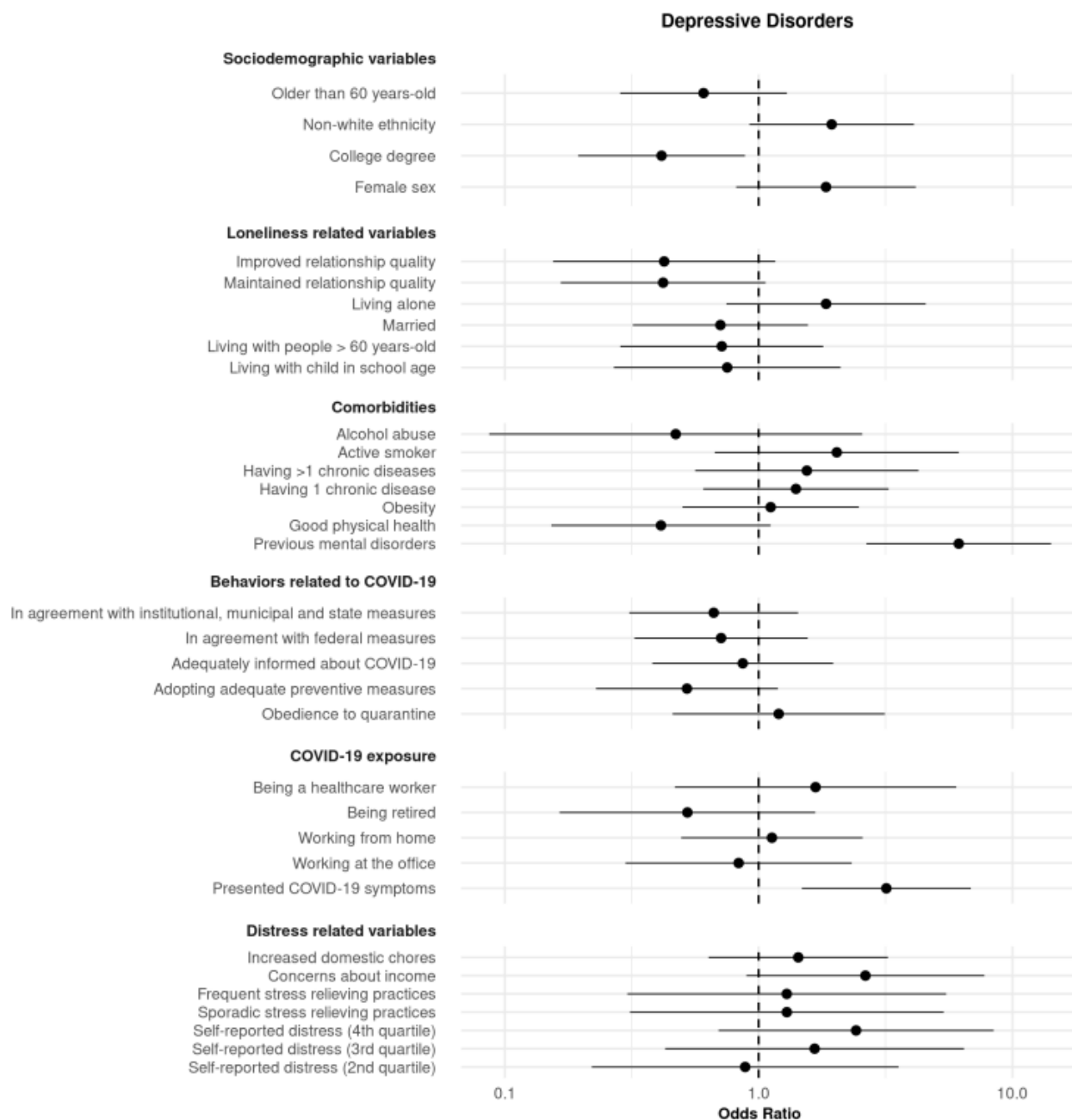
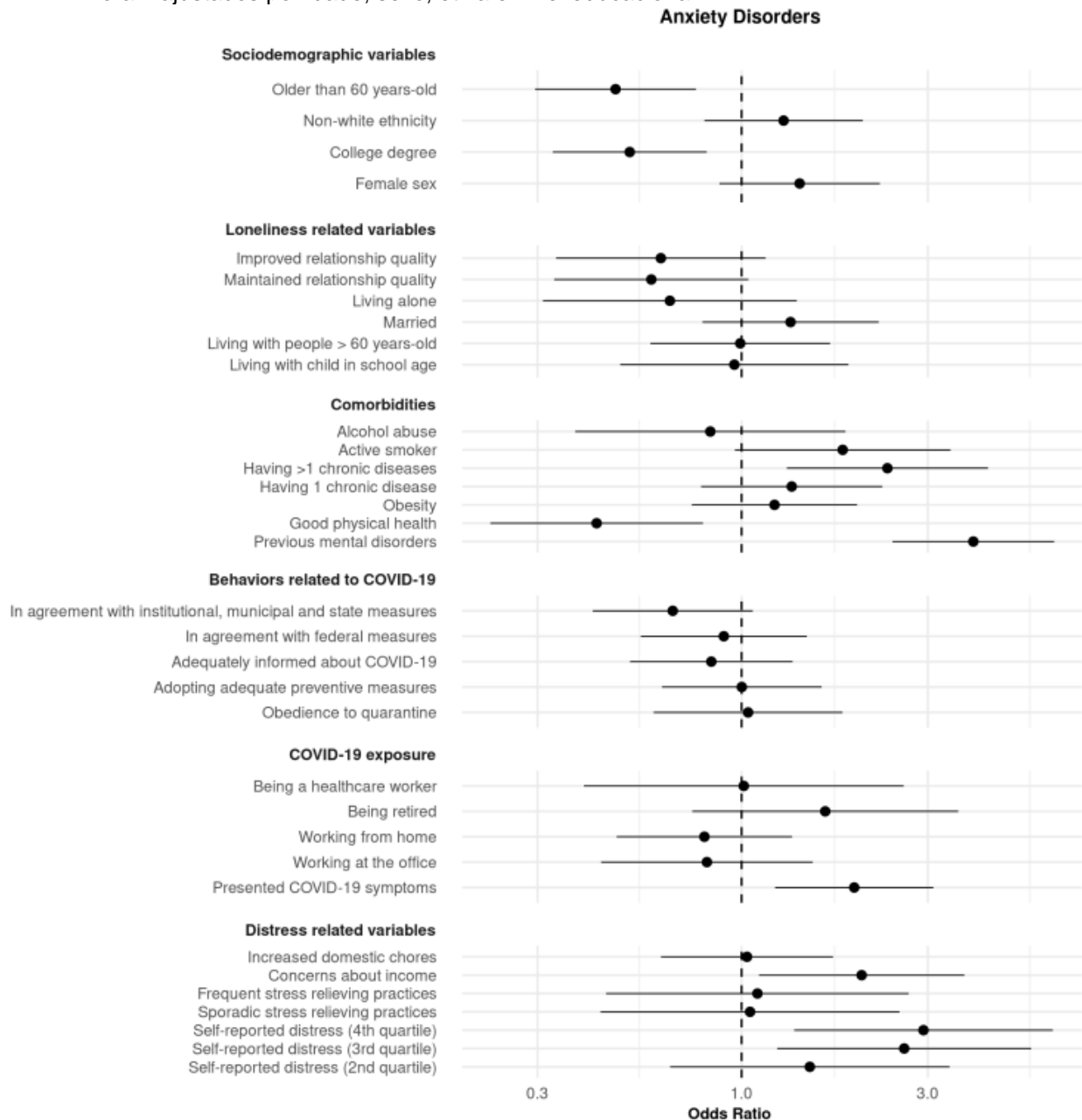


Figura 7. Associação de variáveis de exposição com Transtornos Ansiosos. A associação foi medida usando razões de chances (ORs) e intervalos de confiança de 99,5%. ORs > 1 e <1 indicam variáveis associadas com aumento e diminuição do risco, respectivamente. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, etnia e nível educacional



### 3.4 DISCUSSÃO

No primeiro objetivo, comparamos a prevalência de transtornos mentais em 2117 participantes no centro de estudos ELSA-Brasil em São Paulo entre duas avaliações pré-pandêmicas (2008-2010 e 2016-2018) e o início da pandemia de COVID-19 (maio-julho 2020). Contrariando a hipótese inicial, as taxas de transtornos

psiquiátricos observados não foram significativamente diferentes das avaliações anteriores. Da mesma forma, os sintomas psiquiátricos gerais e os sintomas depressivos não mudaram significativamente ao longo do tempo. Na verdade, foi encontrada uma leve diminuição nos transtornos de ansiedade. Acreditamos que isto se deve à diminuição na taxa de TAG (Transtorno de Ansiedade Generalizada), que possui um critério de duração de 6 meses ou mais. Como a avaliação foi realizada em maio-junho e a pandemia começou em março de 2020, é possível que alguns participantes consideraram que os sintomas de ansiedade começaram apenas após a pandemia, mesmo que estivessem presentes antes (viés de memória). Realizamos análises adicionais alterando o critério de diagnóstico de TAG de 6 meses para 2 semanas ou mais (para todas as ondas). Nessas análises as taxas de transtornos de ansiedade foram semelhantes entre todas as ondas.

Estes resultados estão em linha com outros estudos de coorte. Meta-análises envolvendo coortes somando mais de 72.000 participantes mostraram apenas aumentos discretos nas prevalências de transtornos mentais durante os dois primeiros anos da pandemia, tanto em países de alta renda quanto de baixa renda<sup>(74-77)</sup>. Em contrapartida, há estudos que indicam um aumento nas prevalências de ansiedade e depressão. O *Global Burden of Disease* estimou através de uma revisão sistemática com meta-regressão um aumento de aproximadamente 25% em transtornos de ansiedade e depressão em 204 países<sup>(78)</sup>. Este estudo, no entanto, utilizou os dados de apenas 54 pesquisas, principalmente de países desenvolvidos, e utilizou ferramentas estatísticas para estimar e generalizar o impacto da pandemia em todo o mundo. Os estudos de coorte citados anteriormente, por sua vez, apresentam maior validade interna em seus resultados.

Apesar do aumento nas prevalências de transtornos mentais não ter sido tão importante quanto previamente preconizado, isto poderia estar mascarando o aumento em segmentos específicos da população<sup>(79)</sup>. Trajetórias de sintomas psiquiátricos de TMC serão abordados de forma mais profunda no **estudo 3** desta tese. Além disso, como a pandemia foi uma exposição global que alterou muitos estressores associados a sintomas psiquiátricos, isto pode ter levado a mudanças nas inter relações entre estes sintomas e fatores externos. Este assunto será abordado de forma mais profunda no **próximo estudo** desta tese.

No segundo objetivo, para compreender a evolução de sintomas psiquiátricos durante a pandemia, realizamos três avaliações longitudinais entre maio e dezembro



de 2020. Contrariamente à hipótese inicial, esses sintomas se mantiveram estáveis ou diminuíram ligeiramente durante a pandemia. Ainda assim, as descobertas estão alinhadas com outros estudos. Em um estudo prospectivo no Reino Unido com mais de 70.000 pessoas durante o período de *lockdown* no primeiro semestre de 2020, os sintomas de depressão e ansiedade estavam moderadamente altos no início das medidas de *lockdown*, mas diminuíram rapidamente nas 20 semanas posteriores<sup>(80)</sup>. Ademais, outro estudo com 34 mil participantes também demonstrou estabilidade nos sintomas de depressão, ansiedade e anedonia no Reino Unido<sup>(81)</sup>. Em uma avaliação longitudinal na Irlanda com mais de 1000 participantes<sup>(82)</sup>, as taxas de TAG foram mais altas em 2019 em comparação com 2020, e diminuíram ainda mais durante a pandemia. Um estudo com 1512 adultos nos Estados Unidos demonstrou queda de ansiedade e depressão no decorrer das 10 primeiras semanas da pandemia de COVID-19<sup>(83)</sup>.

No terceiro objetivo, avaliamos preditores associados a transtornos mentais na pandemia. Nós confirmamos, de acordo com a hipótese inicial, que sexo feminino, etnia não branca e menor nível educacional foram fatores de risco para transtornos mentais comuns (TMC). Essas características refletem desvantagens socioeconômicas e foram observadas como fatores de risco para depressão incidente e persistente em estudos pré-pandêmicos no ELSA-Brasil<sup>(59)</sup>. Contrariamente às hipóteses, idade avançada não foi fator de risco para nenhum transtorno mental, mas sim um fator protetor. Estes fatores sociodemográficos serão discutidos de forma mais abrangente na **discussão geral**.

Também analisamos outras variáveis corrigidas por idade, sexo, etnia e nível educacional. Obesidade, tabagismo ativo e abuso de álcool não foram associados a um risco significativamente aumentado.

Níveis de angústia auto reportados altos ou muito altos (avaliados por perguntas como a angústia associada a ficar em casa, evitar contato com pessoas, abster-se de encontrar amigos e parentes, e outros) e preocupações com a renda estavam associados a maiores chances de apresentar transtornos mentais. No entanto, práticas que aliviam o estresse não estavam associadas a um risco diminuído, ou o aumento das tarefas domésticas com risco aumentado. Transtornos mentais prévios foi um importante fator de risco para apresentar TMC durante a pandemia. Estas exposições também serão aprofundadas na **discussão geral**.

## **4. ESTUDO 2 - Avaliação do impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental através da abordagem de rede de sintomas**

### **4.1 OBJETIVOS**

Os resultados obtidos até o momento da concepção deste estudo, tanto na amostra quanto em grande parte da literatura, haviam abordado transtornos mentais através de escores de sintomas ou somas de escores de sintomas. Esta abordagem negligencia informações que possam surgir a partir das mudanças da organização e das interações entre sintomas.

Recentemente, foi proposta uma abordagem de rede para transtornos mentais que exige um entendimento sobre a estrutura dos sintomas e associações entre eles. A lógica é que os sintomas interagem causalmente através de uma infinidade de processos (por exemplo, biológicos, psicológicos, homeostáticos e normas sociais), de tal forma que mudanças no estado de um sintoma afetariam outros ao longo do tempo<sup>(84)</sup>.

Neste estudo, utilizamos esta abordagem para compreender as mudanças nas estruturas das redes de sintomas na amostra desde 2008 até 2020. O primeiro objetivo foi estimar e analisar modelos de rede de sintomas psicopatológicos nas diversas ondas para investigar se fatores externos afetaram as relações entre os sintomas. O segundo objetivo foi avaliar se medidas de centralidade poderiam ser usadas para identificar sintomas influentes na rede.

### **4.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.2.1 Participantes**

Foram incluídos participantes que haviam respondido CIS-R da O1, O3 e Oc1 da coorte ELSA-Brasil.

### 4.2.2 Variáveis

As variáveis utilizadas foram os 14 escores gerados pelo CIS-R como descrito anteriormente. Os domínios do CIS-R são queixas somáticas, fadiga, concentração e esquecimento, distúrbios do sono, irritabilidade, preocupação com a saúde física, depressão, ideias depressivas, preocupações gerais, ansiedade, fobias, ataques de pânico, compulsões e obsessões. As pontuações variam de 0 a 4 (exceto para a pontuação de ideias depressivas que varia de 0 a 5).

### 4.2.3 Análise Estatística

Incluimos na análise todas as ondas de coletas com dados completos do CIS-R, O1, O3 e Oc1. A significância estatística foi estabelecida sob um limiar alfa de 0,005. Consequentemente, os intervalos de confiança foram descritos no limiar de 99,5% (IC 99,5%). Redes de sintomas foram estimadas com *ggmModSelect* usando correlações de Spearman e plotadas com os pacotes *qgraph*<sup>(85,86)</sup>. Este algoritmo procura um modelo ótimo do gráfico gaussiano (GGM) não regularizado, alterando iterativamente as arestas inicialmente estimadas até que o Critério de Informação Bayesiano (BIC – *Bayesian Information Criterion*) não possa mais ser melhorado. Optamos por um modelo não regularizado, já que o conjunto de dados continha 14 variáveis e milhares de observações<sup>(87)</sup>, e usamos a faixa de pontuação completa dos sintomas do CIS-R (de 0 a 4 ou 5) nesta estimativa. A escolha do modelo não regularizado se deu pela maior probabilidade deles estimarem o modelo verdadeiro, em comparação aos modelos regularizados, à medida que o tamanho da amostra aumenta<sup>(88)</sup>. As redes de sintomas foram estimadas para cada onda de coleta, sendo que os nós representam sintomas e as arestas as correlações parciais entre eles. Como uma análise de sensibilidade, e com o intuito de comparar com a metodologia mais usualmente usada em estudos de análise de rede, também conduzimos análises usando uma abordagem regularizada com regularização gráfica LASSO<sup>(89)</sup>, e o parâmetro de ajuste correspondente selecionado minimizando o Critério de Informação Bayesiano Estendido (EBIC).

Para quantificar a importância de cada nó no GGM, calculamos duas medidas de centralidade: influência esperada (*expected influence*), obtida somando os pesos de todas as arestas ligadas a um nó<sup>(90)</sup>; e previsibilidade (*predictability*), que

corresponde à proporção da variância de um nó explicada por todos os outros nós da rede<sup>(91)</sup>, calculada usando o pacote R *mgm*. A influência esperada quantifica o quão conectado um nó está dentro de uma rede, somando os pesos das arestas e levando em consideração seu sinal (positivo ou negativo). Portanto, fornece uma visão de quanta influência este nó pode ter sobre os nós adjacentes na rede. Optamos por essa métrica, em vez de outras métricas de centralidade de redes, uma vez que a influência esperada mostrou ser um melhor preditor de nós influentes em estudos anteriores<sup>(90,92)</sup>, especificamente em redes com pesos de arestas negativas. A previsibilidade pode ser interpretada como uma medida dimensional da rede em relação ao campo externo que a influência. Uma previsibilidade geral mais alta significa que os nós são mais autodeterminados, com variâncias que podem explicar melhor uns aos outros. Em contraste, uma previsibilidade menor significa que a variância introduzida por um nó não pode ser totalmente explicada por outros nós, mostrando assim uma influência maior de dimensões que são externas ao modelo.

Seguindo as recentes diretrizes de análise de rede<sup>(86)</sup>, a estabilidade e precisão de ambas as estimativas de peso de aresta e centralidade (influência esperada) foram avaliadas através de métodos de *bootstrap* com 1000 iterações, usando o pacote R *bootnet*. Também calculamos a correlação entre a influência esperada de cada nó e seu desvio padrão para garantir que a importância do recurso medida pela métrica de centralidade não fosse um artefato de variabilidade diferencial<sup>(93)</sup>.

Para testar diferenças na conectividade geral da rede entre as três redes, implementamos o *Network Comparison Test* (NCT)<sup>(94)</sup>. A força da rede global, definida como a soma ponderada dos valores de conexão absoluta dentro de uma rede<sup>(95)</sup>, foi usada como um índice de conectividade geral da rede. Valores mais altos refletem maior interconectividade entre nós. O NCT é um teste de permutação bicaudal no qual a diferença emparelhada entre grupos foi calculada repetidamente (1000 vezes) para indivíduos reagrupados aleatoriamente.

Esta abordagem produz uma distribuição de valores sob a hipótese nula (ou seja, assumindo igualdade entre os grupos) que testa se a diferença observada na força da rede global difere significativamente ( $p < 0,05$ ; corrigido por Bonferroni para comparação de arestas múltiplas) entre grupos. Aqui implementamos a versão emparelhada do NCT porque os mesmos participantes foram avaliados três vezes.

### 4.3 RESULTADOS

As redes GGM estimadas são mostradas na Figura 8, e suas análises de estabilidade correspondentes estão disponíveis nas Figuras 9 a 14. Todos os GGMs estimados mostram estimativas de centralidade altamente estáveis (todos os coeficientes CS = 0,75). Não houve correlações significativas entre a influência esperada do nó e o desvio padrão para qualquer uma das redes (O1, O3 e Oc1 com valores de correlação de 0,44, 0,39 e 0,48, todos ps > 0,05, respectivamente), o que indica que as métricas de centralidade não foram influenciadas por uma possível variabilidade nos padrões de resposta de cada sintoma.

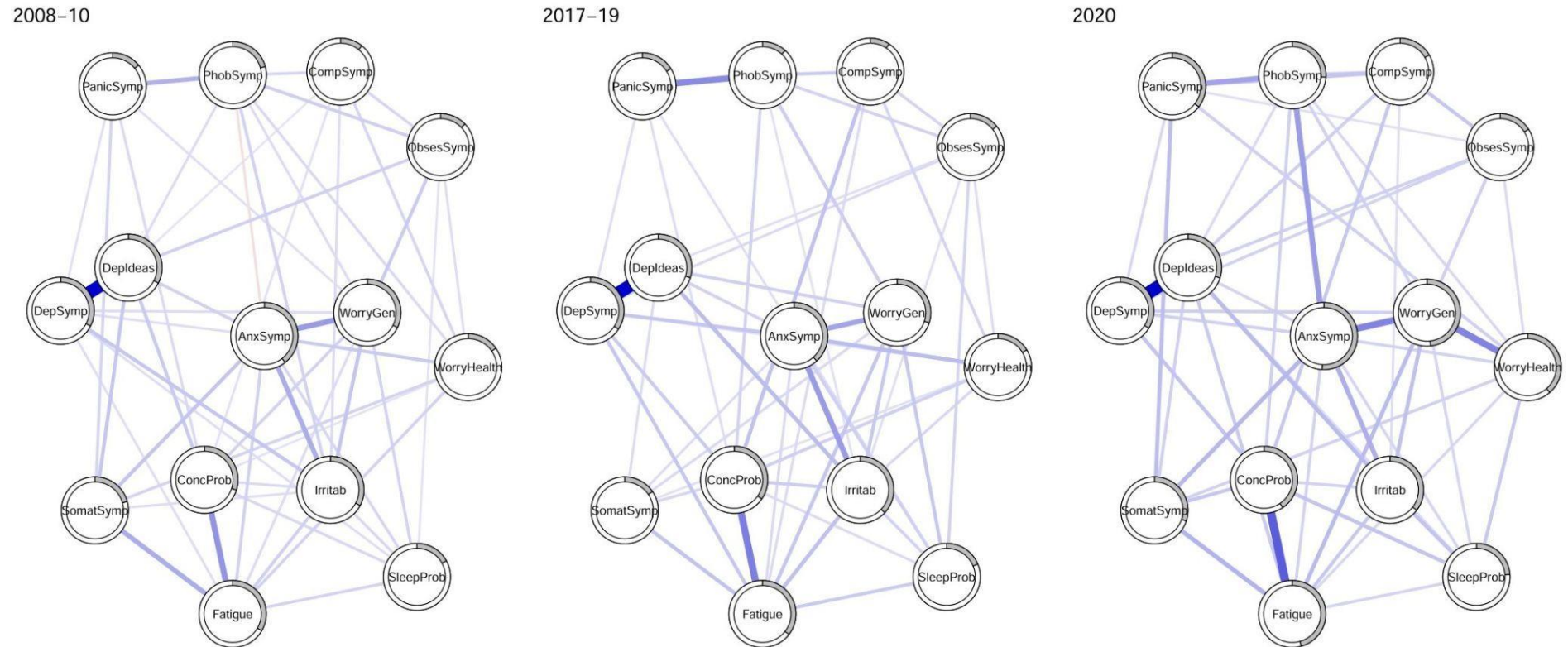
O NCT não revelou diferenças significativas entre as estruturas das redes de O1 e O3 (Figura 8). Por outro lado, a rede de Oc1 foi significativamente mais conectada do que as anteriores (Figura 1; escores de força global de O1, O3 e Oc1 de 5,45, 5,32 e 5,80, respectivamente, com  $p_{O1 \text{ vs. } O3} = 0,43$ , e  $p_{O3 \text{ vs. } Oc1} < 0,001$ ). Comparando as arestas individuais entre essas duas redes, a aresta entre preocupações gerais e preocupações com a saúde física ( $p < 0,001$ ) e a entre sintomas de ansiedade e fobia ( $p < 0,001$ ) foram significativamente mais fortes na rede de meados de 2020. A análise de centralidade (e as características do NCT para comparar a influência esperada dos nós entre as redes) indicou um aumento significativo, das redes O1 e O3 para a rede Oc1, da influência esperada do sintoma “preocupações gerais” (após a correção de Bonferroni para múltiplas comparações; diferença = 0,26,  $p = 0,05$ ), com este nó se tornando o terceiro nó mais central na rede (Figura 15).

Houve um aumento geral na previsibilidade dos sintomas da rede O3 para a rede Oc1 (previsibilidade média de 0,24 e 0,33, respectivamente). Curiosamente, as medidas de previsibilidade dos sintomas de depressão e ideias depressivas foram praticamente as mesmas nesse período, de modo que esse aumento é atribuído aos sintomas restantes.

Quanto ao segundo objetivo, as mudanças em todos os sintomas foram correlacionadas com mudanças nas redes para ambas as comparações de 2008–10–2017–19 e 2017–19 até meados de 2020. As métricas de centralidade de influência esperada e previsibilidade estavam significativamente correlacionadas com a associação  $\Delta$ nó- $\Delta$ rede para ambas as comparações (Figura 16). Não surgiram

achados significativos para a severidade média dos sintomas e métricas de infrequência de endosso.

Figura 8. Redes de sintomas, (2008–10; 2017–19; 2020): Redes da linha de base e pré pandêmicas estão mais esparsamente conectadas. As conexões aproximam sintomas com psicopatologias compartilhadas



Abreviações: PanicSymp: Ataques de pânico; SomatSymp: Queixas somáticas; Figue: Fadiga; ConcProb: Problemas de concentração e esquecimento; SleepProb: Distúrbios do sono; Irritab: Irritabilidade; WorryHealth: Preocupação com a saúde física; DepSymp: Sintomas depressivos; DepIdeas: Ideias depressivas; WorryGen: Preocupações gerais; AnxSymp: Ansiedade; PhobSymp: Fobias; CompSymp: compulsões; ObsesSymp: obsessões

Figura 9. Estabilidade da Centralidade para a rede 2008-10: A figura descreve o valor das métricas de centralidade para subpopulações da amostra analisada. Mesmo quando analisa-se apenas 30% da amostra total, o valor estimado da métrica de centralidade continua sendo muito parecido ao valor da amostra total, o que indica robustez da estimativa

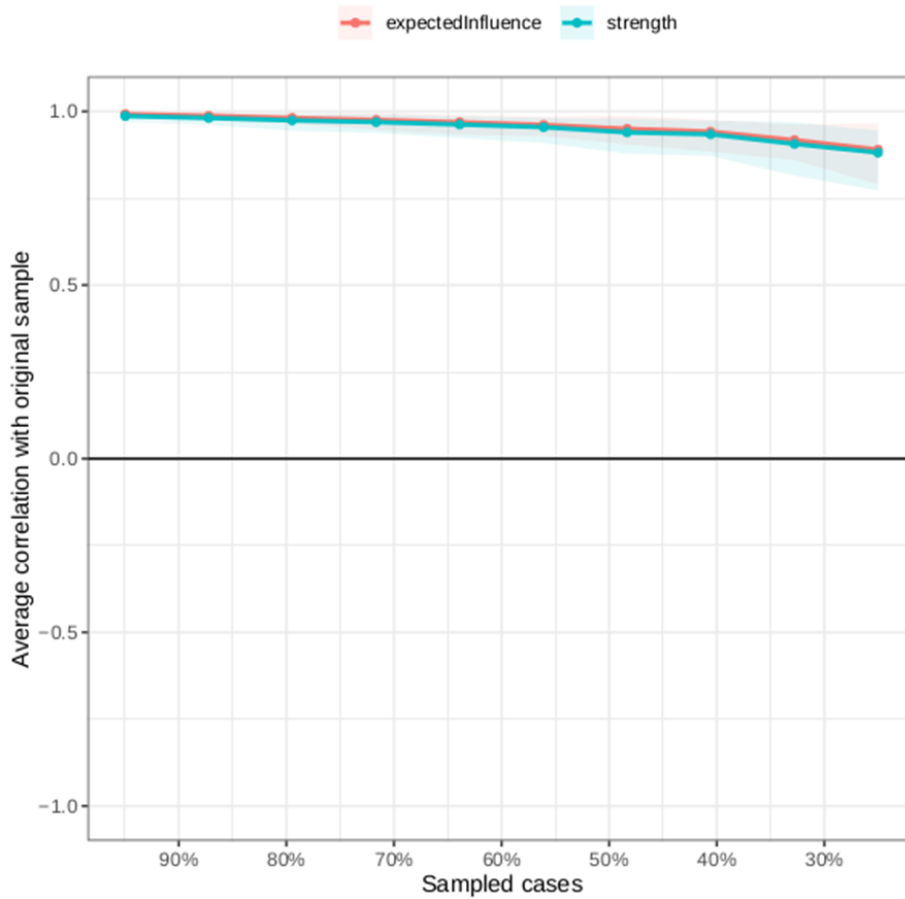




Figura 10. Estabilidade da Centralidade para a rede de 2017-19

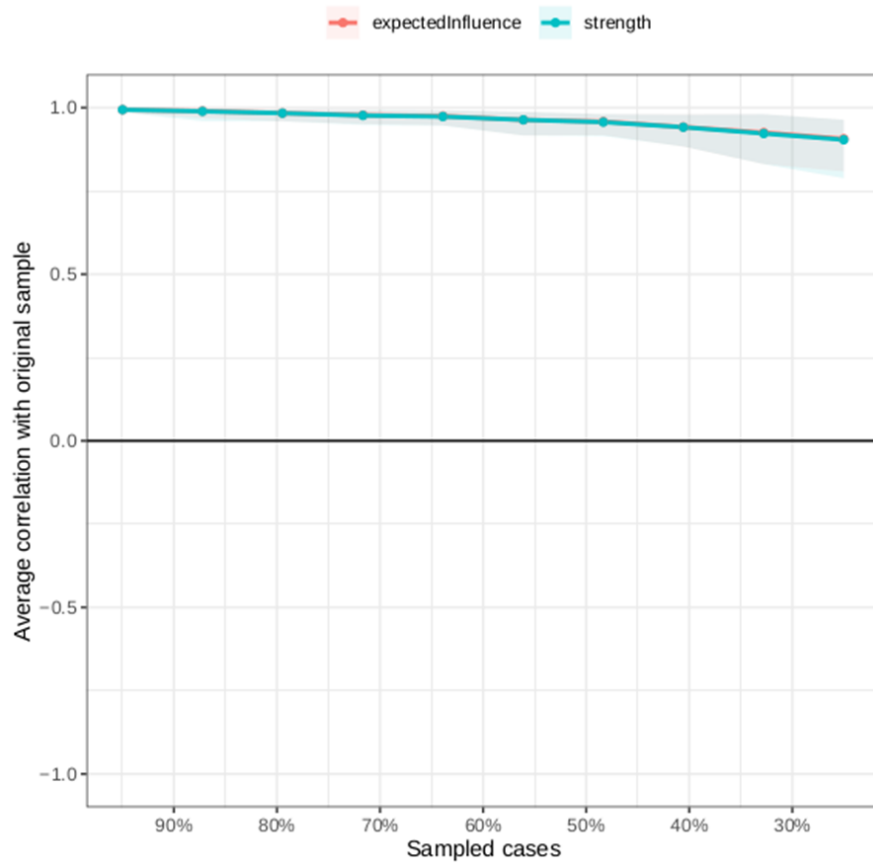


Figura 11. Estabilidade da Centralidade para a rede de meados de 2020

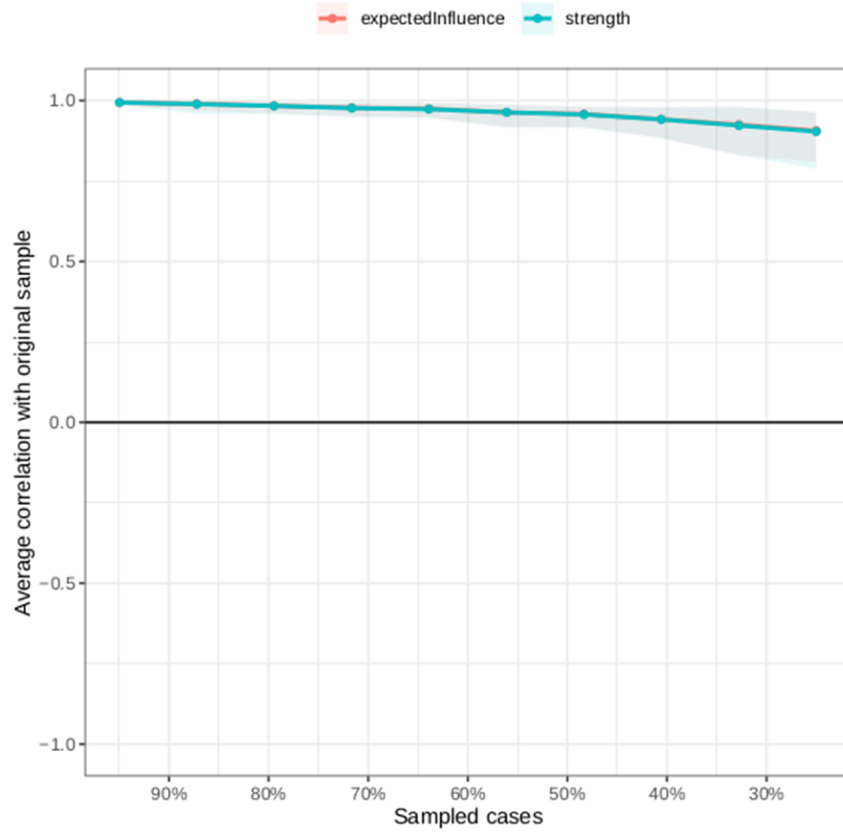


Figura 12. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de 2008-10

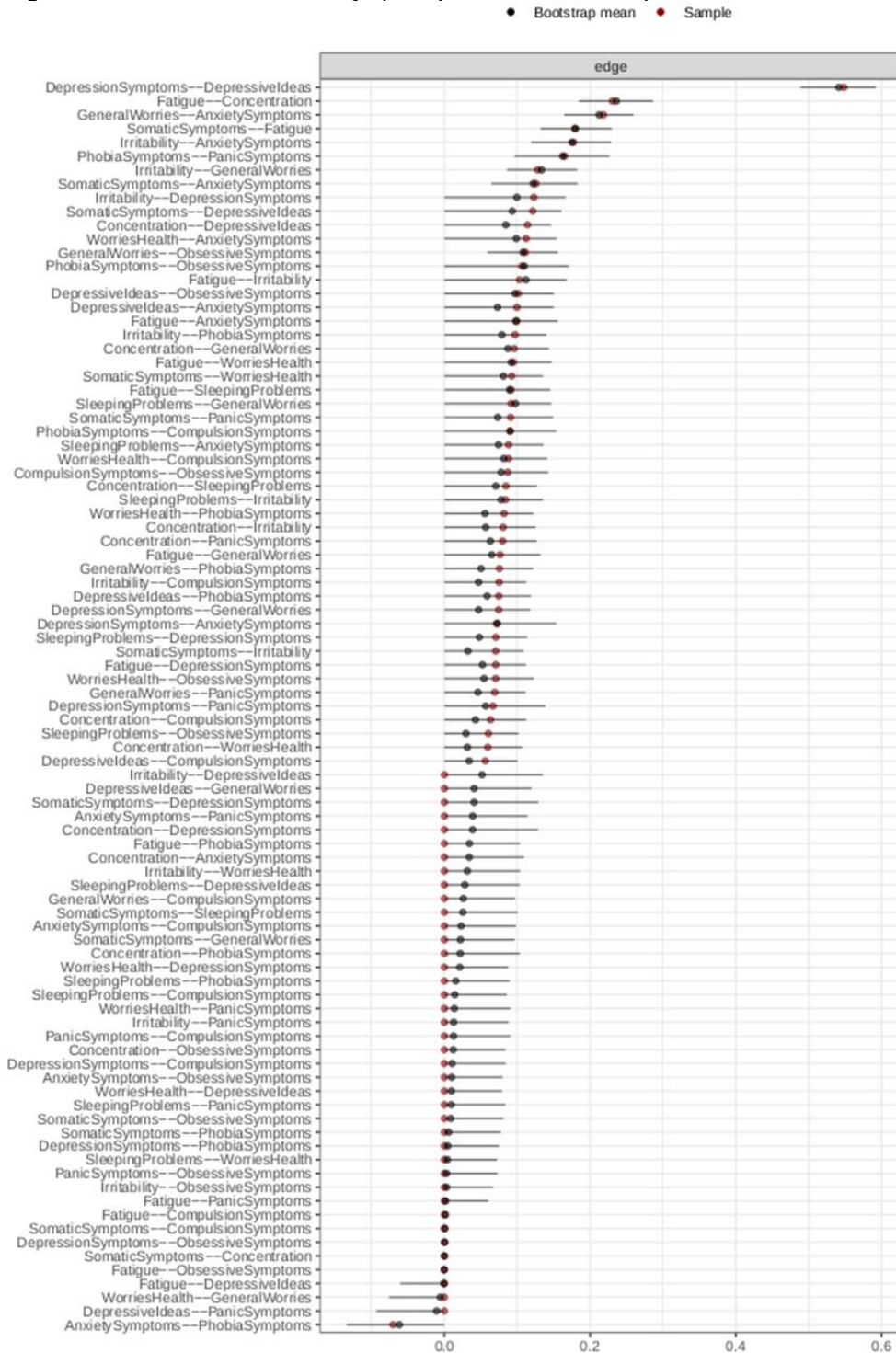


Figura 13. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de 2017-19

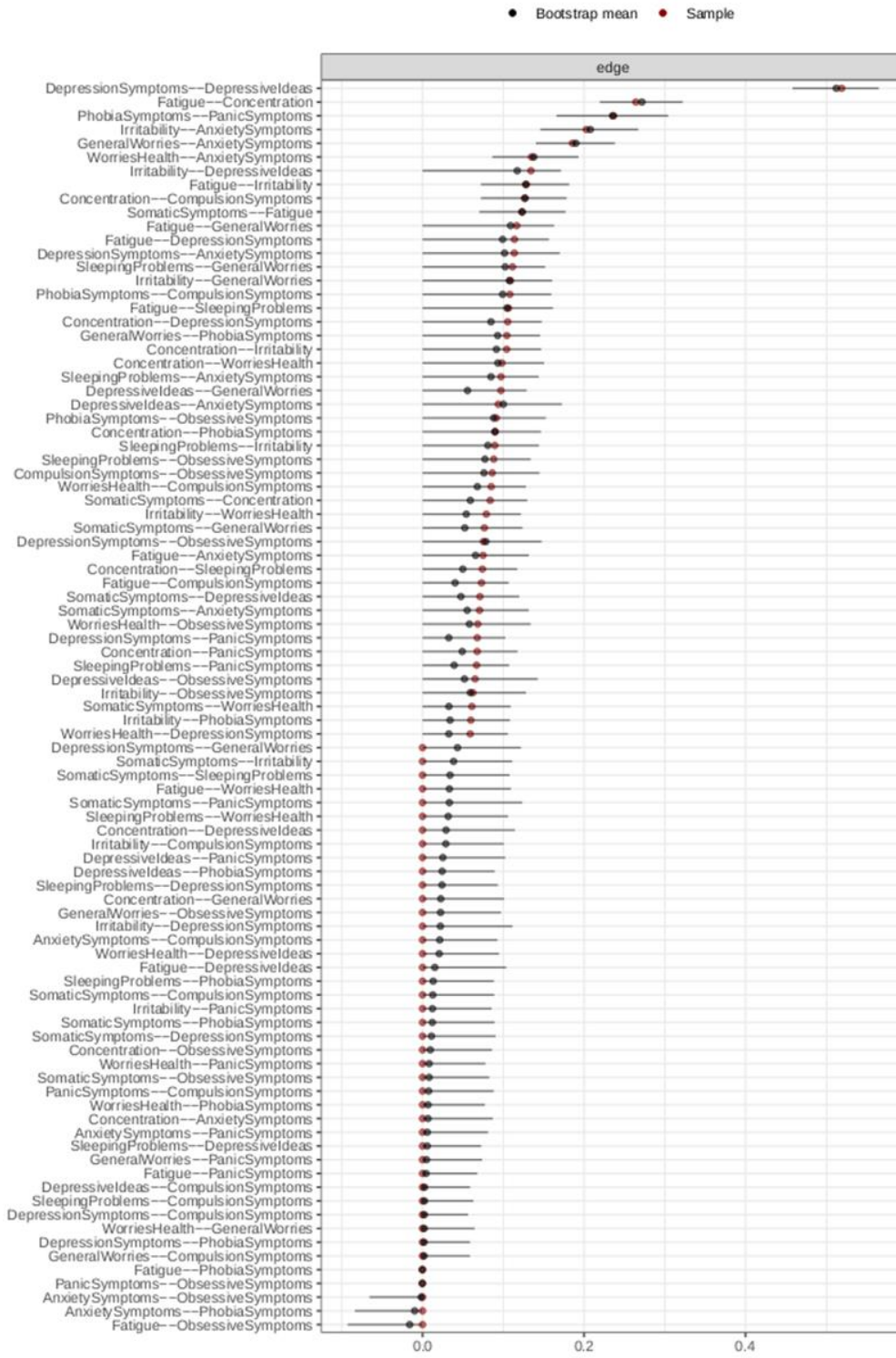


Figure 14. Intervalos de confiança para pesos das arestas para a rede de medos de 2020

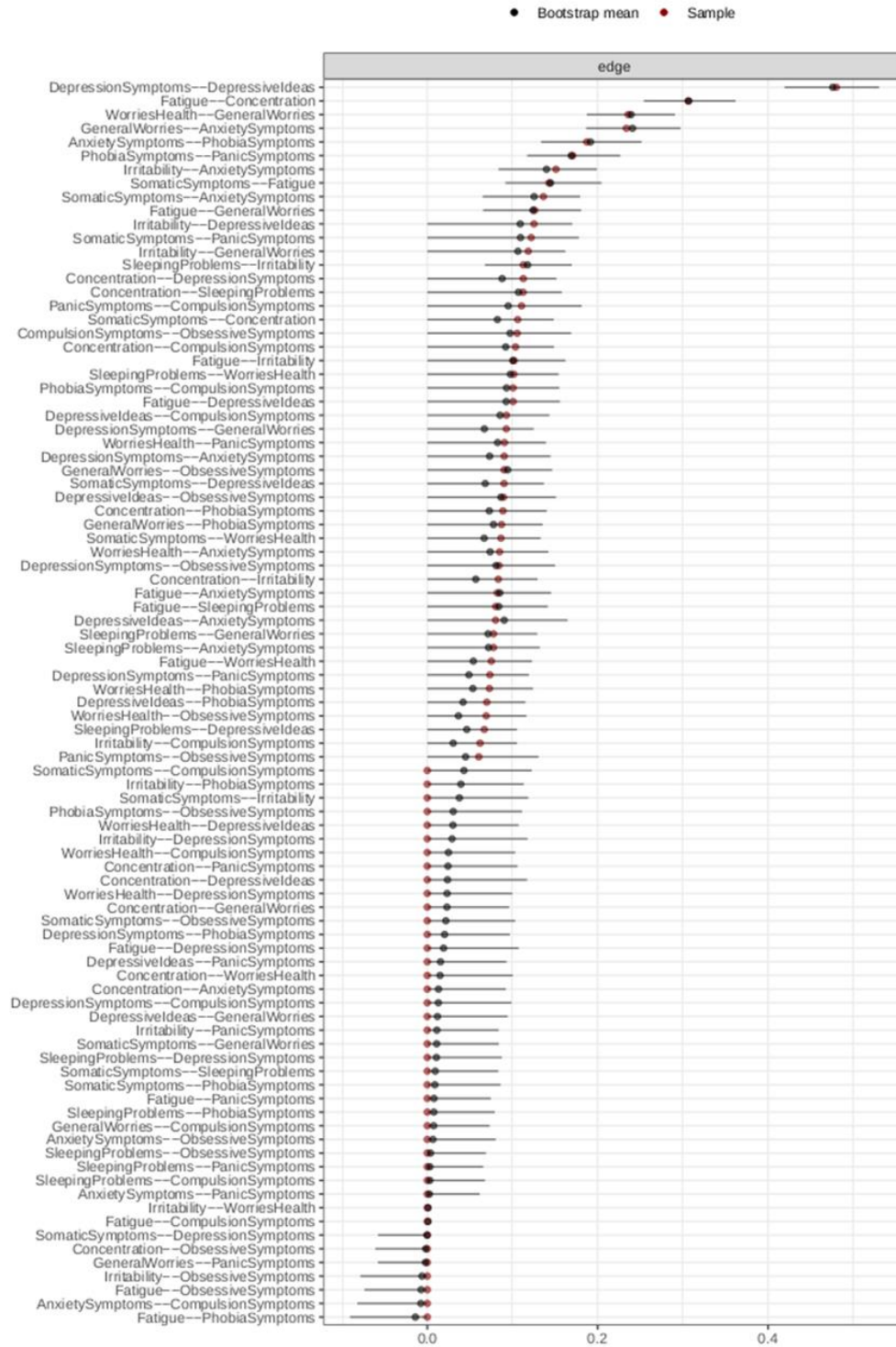


Figura 15. Gráfico de influência de centralidade esperada

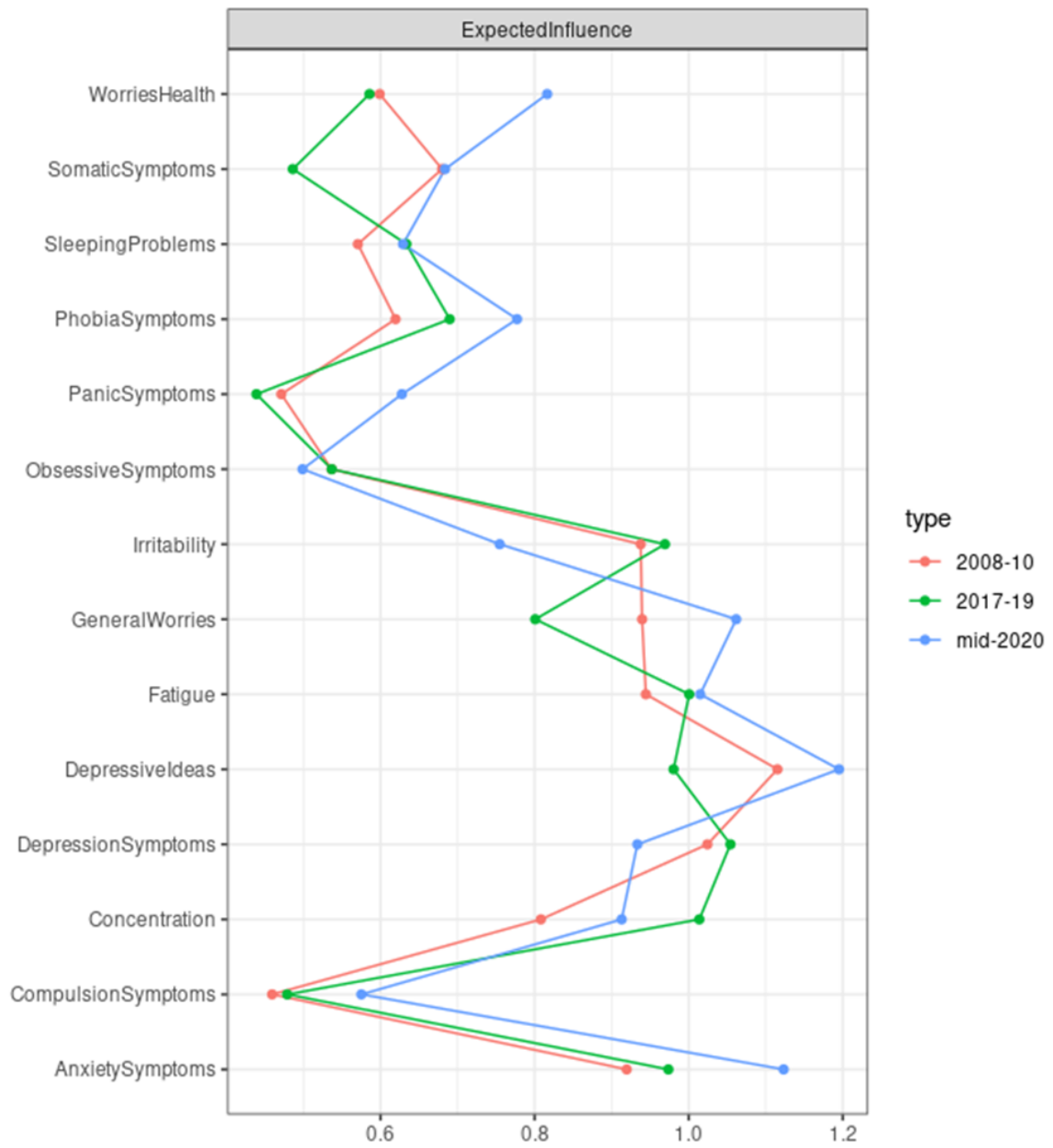
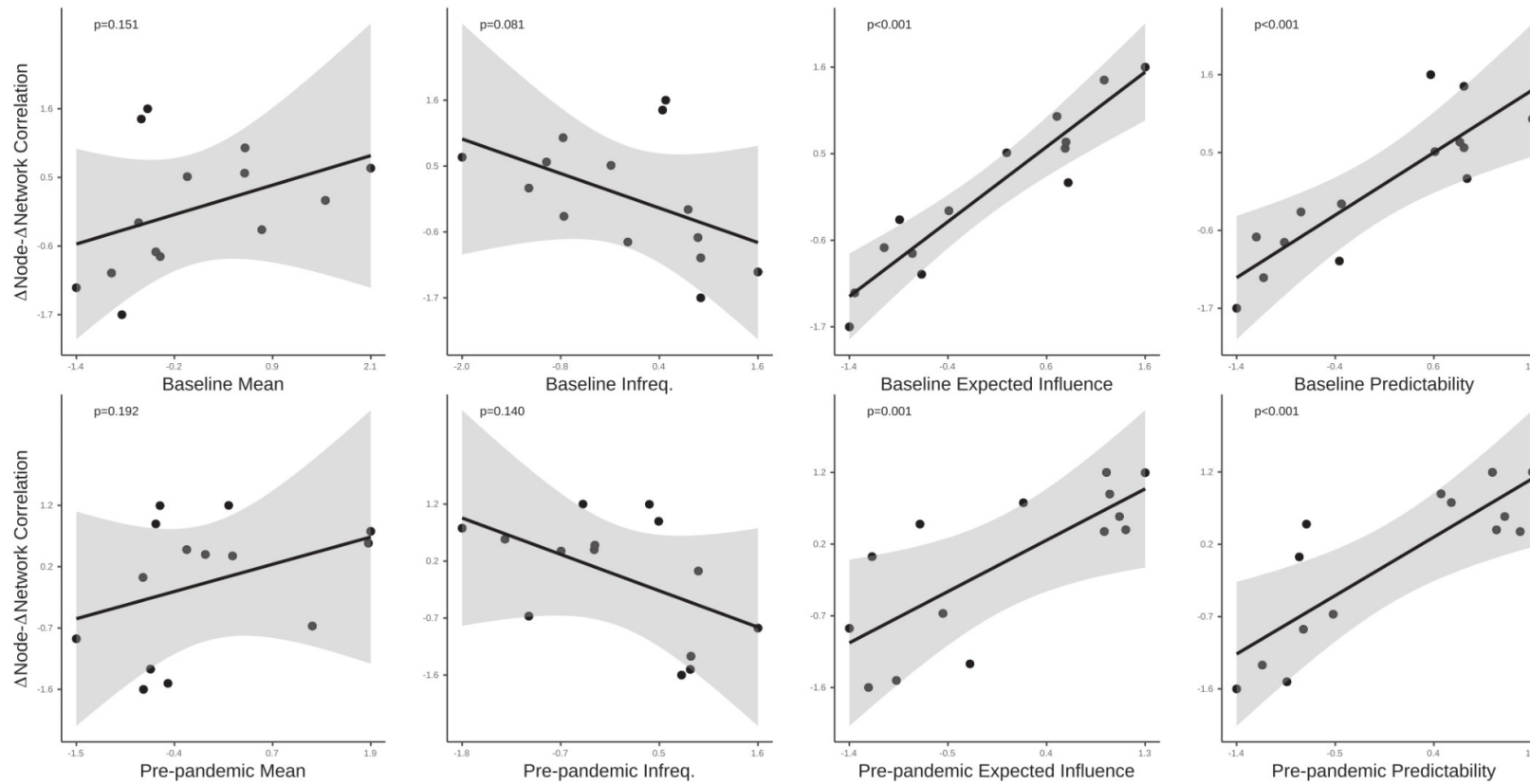


Figura 16. Correlações das métricas dos nós com a associação  $\Delta$ nó- $\Delta$ rede, Correlações entre métricas não centrais de gravidade média dos sintomas (Média) e infrequência de endosso dos sintomas (Infreq.) e métricas de centralidade de influência esperada e previsibilidade, com a associação  $\Delta$ nó- $\Delta$ rede. Esta associação é obtida correlacionando o grau de mudança de um sintoma com a mudança nos sintomas restantes da rede, excluindo o sintoma analisado, e retrata o quanto um sintoma individual impulsiona mudanças na rede. As correlações grafadas entre as métricas dos sintomas e a associação  $\Delta$ nó- $\Delta$ rede, assim, mostram se essas métricas indicam sintomas importantes nas redes.



#### 4.4 DISCUSSÃO

Avaliamos mudanças na rede psicopatológica dos participantes da coorte ELSA-Brasil ao longo de um período de 12 anos, que inclui três avaliações realizadas em 2008-10, 2017-19 e meados de 2020. Encontramos um aumento na conectividade geral da rede de sintomas de meados de 2020 em comparação com as anteriores. Além disso, mostramos o poder preditivo das métricas de centralidade nas mudanças na rede. Foi marcante a falta de poder preditivo de métricas não causais, como a gravidade média dos sintomas ou a frequência do sintoma na amostra. Vários eventos estressantes ocorreram globalmente em 2020, que podem ter contribuído para essas mudanças na rede, incluindo não apenas a pandemia de COVID-19, suas consequências e a capacidade de mudar a vida cotidiana das pessoas, mas também tensões políticas e étnicas, conflitos geopolíticos e uma crescente conscientização sobre as ameaças iminentes das mudanças climáticas. Além disso, no contexto local, o posicionamento beligerante e negacionista do presidente brasileiro, que radicalizou ainda mais suas posições após o surto da pandemia<sup>(96)</sup>, também pode ter desempenhado um papel como um estressor externo ativando a rede de meados de 2020 e aumentando sua conectividade geral<sup>(97)</sup>.

O aumento na conectividade geral da rede de meados de 2020 foi acompanhado por um aumento significativo na influência esperada das preocupações gerais, que se tornaram um nó central nesta rede, com aumento da associação com preocupações com a saúde. Houve também um aumento na conexão entre os sintomas de ansiedade e fobia, sugerindo que medo e preocupação foram fatores-chave no ambiente de incerteza produzido pela pandemia<sup>(98)</sup>. De fato, a síndrome do estresse COVID é caracterizada por medos (da própria doença e de estrangeiros espalhando o vírus) e preocupações (sobre a periculosidade da COVID-19 e seus custos socioeconômicos<sup>(99)</sup>). Além disso, as observações estão em linha com estudos de rede anteriores sobre a saúde mental durante o início da pandemia<sup>(100,101)</sup>, que relataram uma coalescência dos sintomas de ansiedade e depressão em torno dos sintomas de preocupação em uma amostra do Reino Unido, e uma mudança na influência da irritabilidade, perda de energia e sintomas psicomotores em uma amostra da população chinesa. Os resultados complementam estes achados, pois esses estudos não incluíram dados anteriores a 2020, compararam avaliações em um curto espaço de tempo e usaram escalas que avaliam sintomas de ansiedade e



depressão em nível de item, em vez de uma abordagem abrangente de avaliação psiquiátrica, como o CIS-R.

Quanto à previsibilidade, encontramos um aumento dessa métrica de centralidade para quase todos os sintomas das avaliações de meados de 2020 em relação às anteriores. A previsibilidade mostra o quão bem um sintoma pode ser modelado pelos outros sintomas na rede e espera-se que diminua - e não aumente - quando fatores externos aumentam sua influência sobre os nós<sup>(102)</sup>. Esta aparente contradição pode ser explicada considerando-se que a pandemia foi uma exposição global que impactou múltiplos sintomas na rede, aumentando a variância compartilhada entre os sintomas e, assim, a previsibilidade. Possivelmente, os dados se tornaram mais unidimensionais durante a pandemia, indicando talvez uma influência mais forte de mecanismos subjacentes potenciais.

O aumento da conectividade da rede Oc1, junto do aumento da previsibilidade dos sintomas, indica que a rede da pandemia ficou mais auto-determinada, isto é, houve um aumento da influência de um sintoma sobre os outros, o que também pode ser interpretado como um aumento da ativação desta rede.

Além disso, a investigação sobre o poder preditivo das medidas de centralidade mostrou que a influência esperada e a previsibilidade são métricas mais precisas da importância dos sintomas dentro das redes estimadas do que a *gravidade média dos sintomas* ou a *infrequência de endosso dos sintomas*. Embora não tenhamos testado a generalização dessas descobertas para outros conjuntos de dados e escalas, contribuimos para a discussão sobre a hipótese de centralidade com resultados robustos no maior conjunto de dados até agora em que essa metodologia foi testada<sup>(92,103–105)</sup>. Deve-se notar que este procedimento assume que os construtos obtidos em diferentes avaliações são invariantes, enquanto, na verdade, a estrutura da rede aumentou em conectividade durante a pandemia e, portanto, mudou. No entanto, a análise tenta retratar um modelo verdadeiro que seja determinado pela relação causal entre os sintomas<sup>(106)</sup> e, como tal, deve ser invariante. Por fim, os achados ganham força pois mostramos que as estruturas de rede de 2008-10 e 2017-19 permaneceram praticamente inalteradas. Isso é importante porque, devido ao impacto mundial da pandemia de COVID-19, não foi possível comparar simultaneamente uma amostra em 2020 que não sofreu sua influência. No entanto, pudemos mostrar que, na mesma amostra, nenhuma mudança na estrutura da rede foi observada antes de 2020.

## **5. ESTUDO 3 - Trajetórias de sintomas de TMC antes e durante a pandemia de COVID-19<sup>(107)</sup>**

### **5.1 OBJETIVOS**

A presente tese se desenvolveu em um período de intensa investigação sobre o impacto da pandemia na saúde mental. Após a publicação do primeiro artigo, a literatura começou a apontar que a maioria da população de fato mostrou-se resistente ao impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental, mas que o efeito parecia ser heterogêneo<sup>(108)</sup>.

Neste contexto, o primeiro objetivo deste artigo foi identificar grupos de trajetória de sintomas de TMC avaliados em cinco momentos antes e durante a pandemia. A hipótese inicial era a de que encontraríamos ao menos 3 grupos de trajetórias caracterizadas por sintomatologia baixa, moderada e cronicamente alta, e ao menos um grupo com um padrão de diminuição progressiva dos sintomas.

O segundo objetivo foi investigar os preditores associados a trajetórias de sintomas no decorrer da pandemia. Hipotetizamos que idade e renda familiar teriam um papel protetor, diminuindo as chances de indivíduos apresentarem alta sintomatologia ou aumentando as chances de um padrão de recuperação, enquanto transtornos mentais prévios e eventos adversos durante a vida aumentariam as chances de indivíduos apresentarem sintomatologia crônica.

### **5.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **5.2.1 Desenho do estudo**

Para este estudo, utilizamos os dados coletados nas ondas O1, O2, O3, Oc1, Oc2, Oc3 e Oc4; apenas no estado de São Paulo da coorte ELSA-Brasil. Optamos em incluir apenas os pacientes que haviam respondido as avaliações estritamente nos dois meses de cada coleta, sem incluir aqueles que haviam respondido nas semanas seguintes.

### 5.2.2 Variáveis

Para avaliação de sintomas de TMCs foi utilizado o escore total das escalas de Depressão, Ansiedade e Estresse-21 (DASS-21) das Oc1, Oc2, Oc3 e Oc4; e o escore total de TMC da CIS-R da O3. Além disso, foram utilizadas as variáveis sociodemográficas, de atividade física, obesidade, fumante ativo, abuso de álcool, transtornos mentais prévios, discriminação racial, eventos adversos na infância e eventos adversos durante a vida (Tabela 1).

### 5.2.3 Análise estatística

Todos os participantes com pelo menos um escore DASS-21 foram incluídos nos modelos. A significância estatística foi estabelecida sob um limiar alfa de 0,005. Conseqüentemente, os intervalos de confiança foram descritos no limiar de 99,5% (IC 99,5%). Como o TMC foi medido antes da pandemia usando o CIS-R e durante a pandemia usando o DASS-21, usamos o método de ligação equi-percentil (pacote *Requate*)<sup>(109,110)</sup>, um procedimento estatístico projetado para identificar pontuações comparáveis em diferentes escalas que medem o mesmo construto. Esse procedimento é adequado quando a adesão ao item pode ter uma relação não linear entre as escalas. Primeiro, calculamos uma versão modificada do escore total do CIS-R, excluindo sintomas de compulsão, obsessão, distúrbios do sono e fobias, resultando em uma faixa de 0 a 41, pois não há itens equivalentes no DASS-21. Então, o escore total do CIS-R modificado foi ligado ao escore equivalente do DASS-21, gerando um escore total do CIS-R equivalente ao escore total do DASS-21 com uma faixa de 0 a 63.

Utilizamos a modelagem de trajetória baseada em grupos (GBTM – *Group Based Trajectory Modeling*)<sup>(111,112)</sup> para identificar as trajetórias de sintomas de TMC em cinco pontos no tempo antes e durante a pandemia de COVID-19 (O3, Oc1, Oc2, Oc3 e Oc4). O GBTM é um método de mistura finita projetado para identificar grupos de indivíduos com trajetórias semelhantes de um desfecho de interesse avaliado ao longo do tempo. A seleção do melhor modelo GBTM foi baseada nos seguintes critérios: (1) Critério de Informação Bayesiano (BIC), (2) probabilidades posteriores médias (APP), (3) conhecimento de domínio (estudos anteriores) e (4) interpretabilidade. O maior escore de BIC (menos negativo) e APP acima de 0,7 foram

considerados indicadores de um bom ajuste do modelo<sup>(113)</sup>. A forma das trajetórias foi modelada usando funções polinomiais. O número de medições menos 1 (tempo-1) definiu as funções polinomiais utilizadas. Testamos se cada trajetória de sintomas de TMC apresentava uma relação constante, linear, quadrática, cúbica ou quártica. Os valores de  $p$  dos parâmetros de forma de trajetória em diferentes modelos foram usados para determinar a melhor combinação e ordem das funções polinomiais. Diferentes combinações de número de grupos e formas de trajetória foram testadas.

Como a distribuição das pontuações do DASS-21 apresentava inflação zero, todos os modelos testados utilizaram a inflação zero de Poisson (ZIP) como a distribuição de probabilidade da variável dependente (sintomas de TMC). Os modelos ZIP apresentaram melhores escores de BIC quando comparados a modelos com distribuição gaussiana. O modelo selecionado foi plotado com intervalos de confiança de *bootstrap* paramétrico.

Usamos regressão logística multinomial para investigar os preditores das trajetórias. Modelos separados foram executados para cada preditor, ajustando para sexo ao nascer, idade, nível educacional e cor da pele. A variável dependente foi a trajetória de grupo identificada. Relatamos os resultados do log razão de chances (log odds ratio) agrupado (IOR). As estimativas de IOR foram plotadas por grupos de trajetória.

Considerando que alguns participantes tinham dados faltantes nas variáveis preditoras, utilizamos a imputação múltipla por equações encadeadas (MICE)<sup>(114–116)</sup>. O MICE leva em conta a incerteza nos procedimentos de imputação, enquanto a estratégia de equações encadeadas pode lidar com diferentes tipos de variáveis, tornando as previsões mais precisas. Para determinar o número de imputações, executamos um modelo incluindo todas as variáveis de interesse com cinco imputações para determinar a fração de informações faltantes. A fração de informações faltantes indica a proporção da variância total da amostra relacionada a dados faltantes. A maior fração de informações faltantes encontrado foi 0,54, indicando a necessidade de pelo menos 40 imputações para evitar a perda de poder estatístico<sup>(117)</sup>. O desfecho de interesse e todos os preditores foram inseridos nos modelos MICE, gerando 40 imputações. Os dados foram considerados como faltantes ao acaso<sup>(117)</sup>. Utilizamos a regressão logística multinomial para investigar os preditores de trajetórias. Modelos separados foram executados para cada preditor, ajustando para sexo ao nascer, idade, nível educacional e cor da pele. As variáveis

dependentes foram as trajetórias de grupo identificadas. Reportamos os resultados da razão de chances logarítmicas agrupadas (IOR) considerando as imputações. As estimativas de IOR foram plotadas por grupos de trajetória.

## 5.3 RESULTADOS

### 5.3.1 Participantes

Dos 4.712 participantes elegíveis, obtivemos dados de TMC de 2.705 (57,4%). As razões para a não inclusão foram recusa em participar, impossibilidade de contato e óbitos (Figura 17). Comparamos os participantes que forneceram dados de TMC em pelo menos um momento (incluídos) vs. participantes que não forneceram dados em nenhum momento (não incluídos). A amostra incluída tinha uma porcentagem significativamente maior de mulheres (incluídas = 57,2% vs. não incluídas = 52,2%), participantes mais jovens ( $\geq 60$  anos: incluídos = 40,3% vs. não incluídos = 55,3%), nível educacional mais alto (grau universitário: incluídos = 58,8% vs. não incluídos = 28,0%), e apresentaram pontuação mais alta de TMC (diferença média do escore total CIS-R = 0,9) (Tabela 6). A idade média da amostra incluída era de 58,3 (IC de 99,5% [58,0, 58,6]) anos, enquanto 57,2% eram do sexo feminino (IC de 99,5% [55,3%, 59,0%]) e 33,5% eram não-brancos (IC de 99,5% [31,7%, 35,3%]). A média do escore total de CMD na w3 era de 8,0 (7,9); c1 era de 8,1 (9,4); em c2 era de 7,2 (8,7); em c3 era de 6,9 (8,4); em c4 era de 7,6 (9,1) (Tabela 7).

Figura 17. Fluxograma do presente estudo

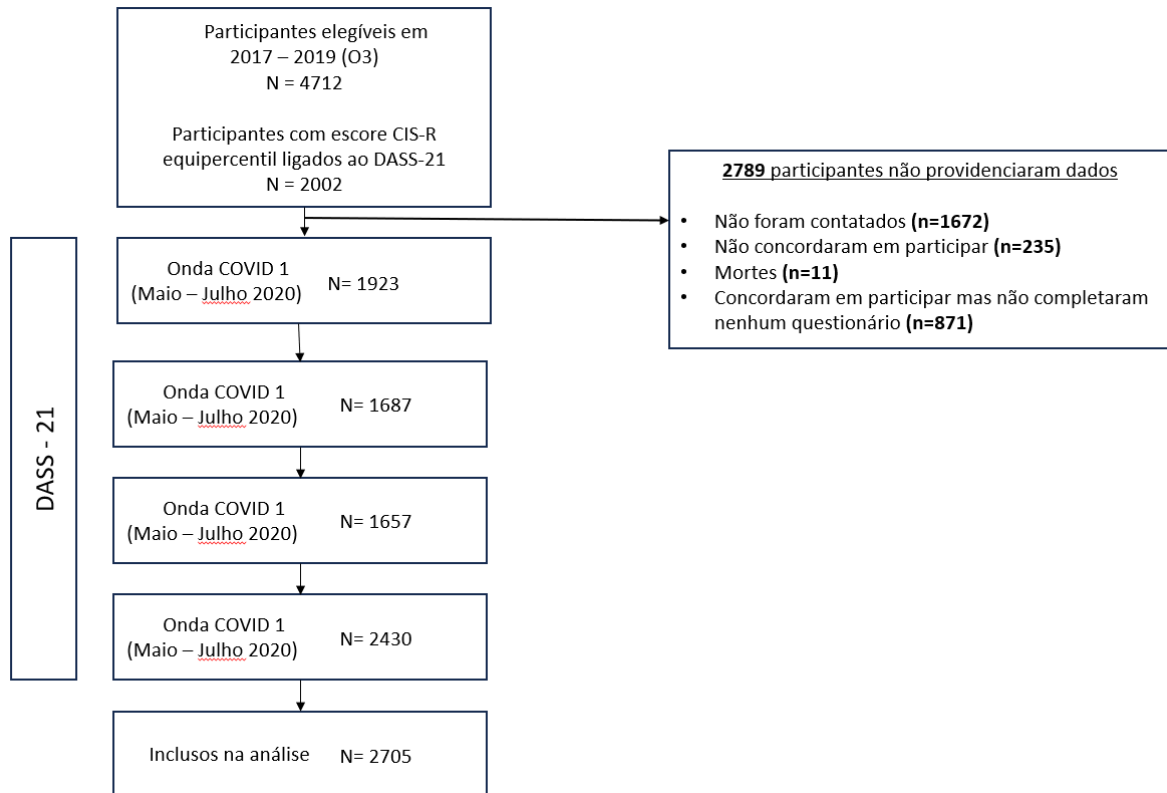


Tabela 6. Características dos participantes incluídos e não incluídos

Características		Não incluídos (N=2,007)		Incluídos (N=2,705)		p-valor	Amostra total (N=4711)	
Idade	< 60	897	44.7%	1,614	59.7%	<0.001	2,511	53.3%
	> 60	1,109	55.3%	1,091	40.3%		2,200	46.7%
Sexo	Masculino	958	47.8%	1,158	42.8%	0.001	2,116	44.9%
	Feminino	1,048	52.2%	1,547	57.2%		2,595	55.1%
Etnia	Branca	1,007	50.9%	1,776	66.5%	<0.001	2,783	59.9%
	Não-branca	972	49.1%	893	33.5%		1,865	40.1%
Nível educacional	sem diploma universitário	1,444	72.0%	1,115	41.2%	<0.001	2,559	54.3%
	diploma universitário	562	28.0%	1,590	58.8%		2,152	45.7%
Transtorno Mental Comum	Escore total CIS-R	8.5	8.4	7.6	7.6	<0.001	8	8

Comparação dos participantes incluídos vs. não incluídos na análise. Foram incluídos participantes que forneceram dados sobre transtornos mentais comuns em pelo menos um ponto no tempo. Os dados são apresentados como N (%) ou Média (DP). As comparações foram feitas usando o teste t para variáveis contínuas e testes  $\chi^2$  para variáveis categóricas.

Tabela 7. Média e desvios padrões de sintomas de TMC medidos por DASS-21

	<b>2017-2019</b>	<b>maio-julho 2020</b>	<b>julho-set. 2020</b>	<b>out.-dez. 2020</b>	<b>abril-julho 2021</b>
<b>Escore DASS-21 total</b>	8.0 (7.9)	8.1 (9.4)	7.2 (8.7)	6.9 (8.4)	7.6 (9.1)

### 5.3.2 Trajetórias de sintomas de transtornos mentais comuns

Dentre os modelos simples que especificam formas lineares de trajetórias, selecionamos o modelo de seis grupos. Grupos adicionais melhoraram ligeiramente os BICs, mas devido à interpretabilidade e ao conhecimento de domínio (nenhum estudo anterior identificou mais do que seis grupos), optamos pelo modelo de seis grupos. Assim, exploramos diferentes combinações de funções polinomiais entre os modelos de seis grupos. O melhor ajuste apresentou um BIC de -30.973,36 com todos os grupos APP acima de 0,8.

Os seguintes grupos (Figura 18) foram identificados e rotulados de acordo com os níveis de sintomas de TMC e a forma das trajetórias: Grupo 1 (17,6%) sintomas leves; Grupo 2 (13,7%) sintomas leves decrescentes; Grupo 3 (23,9%) sintomas leves em aumento; Grupo 4 (16,8%) sintomas moderados decrescentes; Grupo 5 (23,3%) sintomas leves em aumento; Grupo 6 (4,7%) sintomas graves decrescentes. A Tabela 8 descreve as médias de sintomas de TMC por grupo a cada período.

Figura 18. Trajetórias de transtornos mentais comuns antes e durante a pandemia COVID-19 (N = 2705)

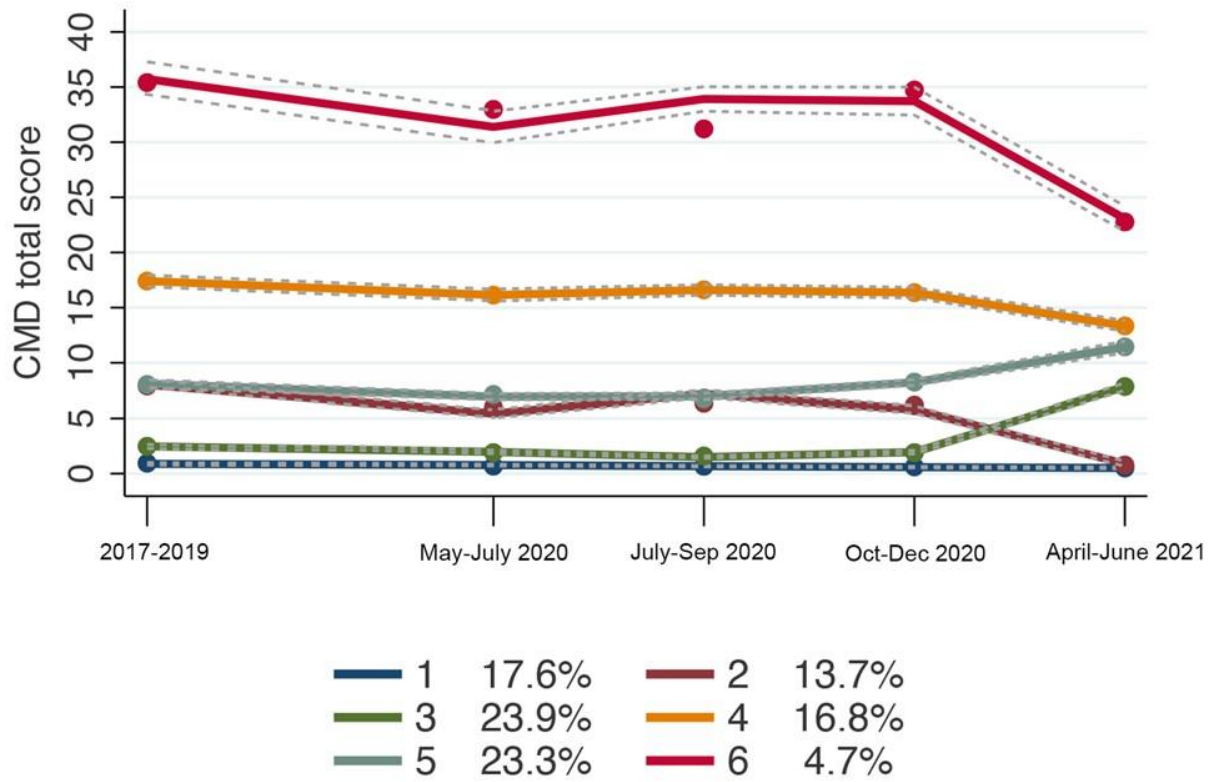




Tabela 8. Escores médios de sintomas de TMC do modelo com melhor ajuste

Onda	Grupo de trajetória 1			Grupo de trajetória 2			Grupo de trajetória 3			Grupo de trajetória 4			Grupo de trajetória 5			Grupo de trajetória 6		
	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)	Média	99.5% IC (LI)	99.5% IC (LS)
O3	0.95	0.78	1.01	7.9	7.59	8.44	2.49	2.29	2.65	17.41	16.87	17.95	8.03	7.75	8.45	35.41	34.18	37.29
Oc1	0.69	0.7	0.85	5.97	5.05	5.83	1.91	1.83	2.12	16.13	15.59	16.69	7.13	6.64	7.21	32.98	29.97	32.81
Oc2	0.67	0.62	0.74	6.38	6.83	7.55	1.6	1.4	1.6	16.61	16.13	17.08	6.78	6.66	7.26	31.21	32.81	35.03
Oc3	0.62	0.53	0.66	6.16	5.46	6.13	1.91	1.8	2.1	16.36	15.89	16.84	8.25	7.97	8.49	34.73	32.46	35
Oc4	0.51	0.44	0.59	0.79	0.67	1.12	7.85	7.49	8.18	13.34	12.86	13.82	11.44	10.9	11.96	22.77	21.93	24.2

Abreviações: IC = Intervalo de Confiança; LI = Limite Inferior; LS = Limite Superior.

### 5.3.3 Preditores de trajetórias de sintomas de TMC

A Tabela 9 descreve a distribuição de preditores por grupos de trajetórias de sintomas de TMC. A Figura 8 e a Tabela 10 retratam os resultados das análises de preditores por grupo de trajetória (regressões logísticas multinomiais). Abaixo, descrevemos os resultados significativos dos modelos. Todos os 5 grupos, quando comparados ao Grupo 1, estavam negativamente associados ao sexo feminino e a transtornos mentais prévios. Ser mais velho se associou a um risco reduzido de pertencer aos Grupos 3, 5 e 6, enquanto aumentou o risco de pertencer ao Grupo 4. Participantes que relataram ser de grupos étnicos não brancos tiveram um risco reduzido de pertencer aos Grupos 2 e 5. Ter um diploma universitário aumentou o risco de pertencer aos Grupos 2 e 5. Uma renda familiar mais alta reduziu o risco de pertencer ao Grupo 6. Os participantes fisicamente ativos foram mais propensos a apresentar sintomas graves decrescentes (Grupo 6). Ter vivenciado pelo menos um evento adverso na infância aumentou o risco de pertencer aos Grupos 4, 5 e 6. Participantes que relataram eventos adversos de vida foram mais propensos a apresentar sintomas moderados decrescentes (Grupo 4), sintomas leves em aumento (Grupo 5) e sintomas graves decrescentes (Grupo 6). Os seguintes preditores não estavam relacionados ao pertencimento a nenhum dos grupos: estar casado, obesidade, tabagismo, abuso de álcool e discriminação racial.

Tabela 9. Características da amostra por grupos de trajetórias sintomas de TMC (N=2,705)

Preditores	Amostra Total			Grupo de Trajetória 1			Grupo de Trajetória 2			Grupo de Trajetória 3		
	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)
Idade >60 anos	40.3%	37.7%	43.0%	48.8%	42.4%	55.1%	50.6%	42.7%	58.6%	40.8%	35.5%	46.1%
Feminino	57.2%	54.5%	59.9%	36.5%	30.4%	42.6%	55.1%	47.2%	63.0%	54.1%	48.7%	59.4%
Não-branco	33.4%	30.8%	35.9%	39.0%	32.8%	45.2%	24.9%	18.0%	31.8%	35.0%	29.9%	40.2%
Diploma universitário	58.8%	56.1%	61.4%	52.0%	45.7%	58.4%	69.6%	62.2%	76.9%	55.7%	50.3%	61.0%
Renda Familiar	5.7	5.5	5.8	5.7	5.3	6	6.5	6.1	7	5.7	5.4	6
Casado	67.8%	65.5%	70.3%	74.9%	69.4%	80.4%	64.7%	57.1%	72.3%	68.5%	63.5%	73.5%
Não-sedentário	25.0%	22.4%	27.5%	30.4%	24.1%	36.7%	25.6%	18.0%	33.3%	27.0%	21.9%	32.0%
Obesidade	21.8%	19.3%	24.2%	19.7%	14.1%	25.2%	20.3%	13.4%	27.2%	20.4%	15.7%	25.0%
Fumante Ativo	29.4%	27.0%	32.1%	31.3%	25.0%	37.5%	26.6%	18.9%	34.3%	31.6%	26.3%	37.0%
Abuso de Álcool	4.5%	3.2%	5.8%	4.3%	1.4%	7.1%	4.3%	0.7%	7.8%	3.9%	1.6%	6.2%
Transtornos mentais prévios	7.6	7.2	8	3.4	2.7	4	5.3	4.3	6.3	6.1	5.5	6.8
Discriminação Racial	2.8	2.3	3.2	2.6	1.5	3.7	2.6	1.3	3.9	2.5	1.6	3.4
Eventos adversos na infância	5.0%	4.8%	5.4%	47.5%	40.9%	54.2%	42.9%	34.5%	51.4%	52.6%	47.1%	58.2%
Eventos adversos na vida	39.0%	36.20 %	41.50%	31.4%	25.5%	37.3%	33.7%	26.1%	41.2%	34.0%	28.9%	39.1%

Abreviações: IC = Intervalo de Confiança; LI = Limite Inferior; LS = Limite Superior.

*continua*

Tabela 9. Características da amostra por grupos de trajetórias sintomas de TMC (N=2,705)

*continuação*

Preditores	Grupo de Trajetória 4			Grupo de Trajetória 5			Grupo de Trajetória 6		
	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)	Média ou %	IC 99,5% (LI)	IC 99,5% (LS)
Idade >60 anos	32.1%	25.8%	38.3%	37.7%	32.4%	43.0%	22.2%	11.8%	32.6%
Feminino	70.2%	64.1%	76.3%	64.1%	58.9%	69.4%	77.8%	67.4%	88.2%
Não-branco	33.8%	27.5%	40.2%	28.7%	23.7%	33.7%	46.1%	33.6%	58.5%
Diploma universitário	59.6%	53.0%	66.1%	65.8%	60.6%	71.0%	35.7%	23.7%	47.7%
Renda Familiar	5.3	5	5.7	5.7	5.4	6	4.1	3.6	4.6
Casado	63.7%	57.2%	70.1%	67.5%	62.3%	72.6%	61.1%	48.9%	73.3%
Não-sedentário	20.9%	15.1%	26.7%	24.2%	19.3%	29.2%	10.4%	2.4%	18.3%
Obesidade	24.6%	18.5%	30.8%	21.5%	16.8%	26.3%	32.5%	20.2%	44.9%
Fumante ativo	28.0%	21.8%	34.2%	27.2%	21.8%	32.6%	33.5%	21.0%	45.9%
Abuso de álcool	5.1%	1.9%	8.3%	5.3%	2.6%	8.0%	4.6%	0.0%	10.1%
Transtornos mentais prévios	11.8	10.6	12.9	8.8	8	9.5	17.4	14.8	19.9
Discriminação racial	3	1.8	4.2	3	2	3.9	3.9	1.2	6.7
Eventos adversos na infância	55.5%	48.5%	62.5%	49.6%	43.9%	55.2%	65.6%	53.2%	78.1%
Eventos adversos na vida	45.8%	39.2%	52.5%	43.5%	38.1%	49.0%	57.9%	45.6%	70.3%

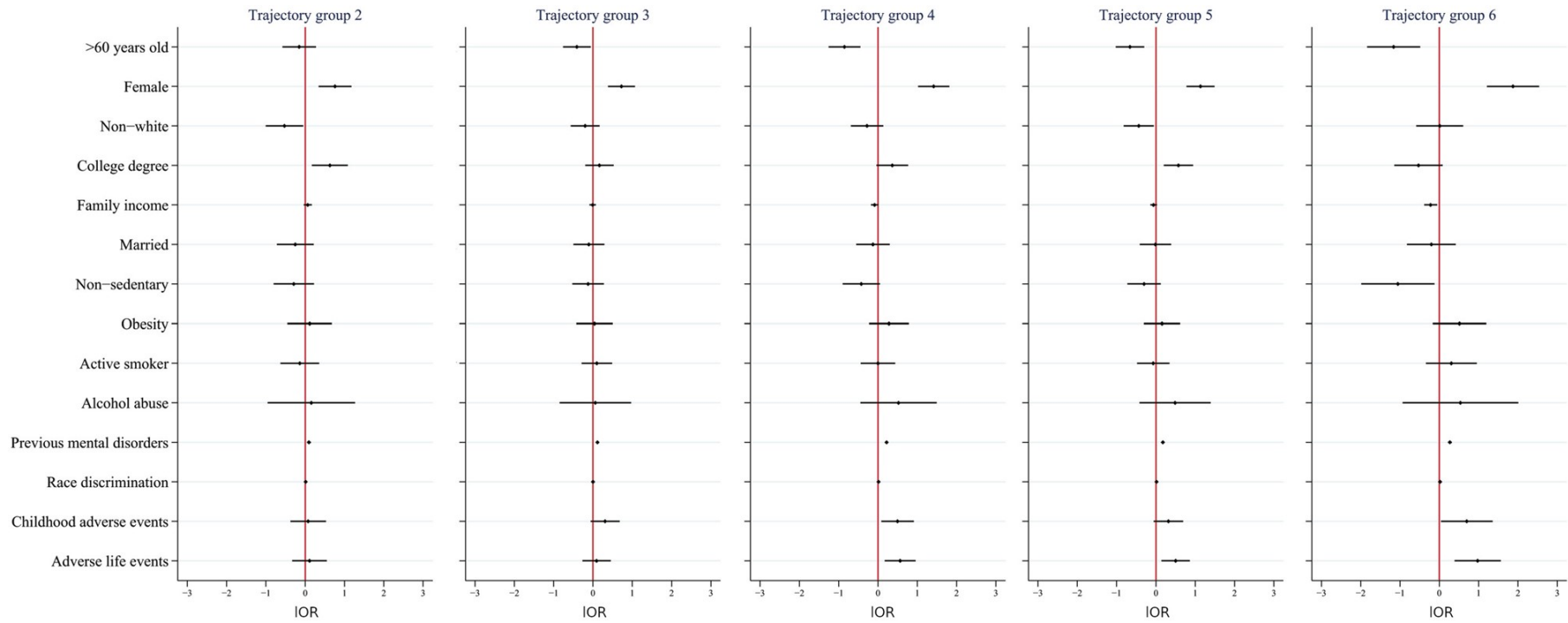
Abreviações: IC = Intervalo de Confiança; LI = Limite Inferior; LS = Limite Superior.

Tabela 10. Associação entre preditores e grupos de trajetórias de sintomas de TMC (N=2,705)

Preditores	Grupo de trajetória 2				Grupo de trajetória 3				Grupo de trajetória 4			
	IOR	IC 99,5% (LI)	99.5% CI (LS)	p	IOR	IC 99,5% (LI)	99.5% CI (LS)	p	IOR	IC 99,5% (LI)	99.5% CI (LS)	p
Idade >60 anos	-0.15	-0.58	0.27	0.315	-0.41	-0.76	-0.06	0.001	0.85	-1.25	-0.45	<0.001
Feminino	0.76	0.34	1.18	<0.001	0.72	0.38	1.07	<0.001	1.42	1.02	1.82	<0.001
Não-branco	-0.53	-1	-0.05	0.002	-0.2	-0.56	0.17	0.129	-0.28	-0.04	0.77	0.059
Diploma universitário	0.63	0.17	1.08	<0.001	0.17	-0.19	0.53	0.197	0.36	-1.05	-0.19	0.011
Renda familiar	0.07	-0.03	0.17	0.06	-0.01	-0.09	0.08	0.789	-0.09	-0.18	0.01	0.01
Casado	-0.25	-0.72	0.21	0.13	-0.1	-0.5	0.29	0.456	-0.13	-0.55	0.3	0.399
Não-sedentário	-0.29	-0.8	0.22	0.11	-0.12	-0.52	0.28	0.389	-0.424	-0.9	0.05	0.012
Obesidade	0.11	-0.45	0.68	0.569	0.04	-0.42	0.5	0.814	0.28	-0.22	0.78	0.116
Fumante ativo	-0.14	-0.63	0.35	0.429	0.1	-0.29	0.49	0.464	0	-0.44	0.44	0.998
Abuso de álcool	0.16	-0.96	1.27	0.695	0.06	-0.85	0.97	0.849	0.52	-0.45	1.49	0.129
Transtornos mentais prévios	0.1	0.05	0.14	<0.001	0.12	0.08	0.16	<0.001	0.22	0.18	0.26	<0.001
Discriminação racial	0.01	-0.02	0.05	0.269	0	-0.03	0.03	0.837	0.01	-0.02	0.04	0.182
Eventos adversos na infância	0.08	-0.38	0.53	0.639	0.31	-0.06	0.68	0.019	0.5	0.09	0.91	0.001
Eventos adversos na vida	0.11	-0.33	0.55	0.48	0.09	-0.27	0.45	0.467	0.57	0.17	0.96	<0.001

A categoria de referência é o grupo de trajetória 1. Abreviações: IOR=log razão de chances; IC = Intervalo de Confiança; LI = Limite Inferior; LS = Limite Superior.; p = p-valor.

Figura 19. Gráfico de coeficientes representando a associação dos preditores analisados com as trajetórias de transtornos mentais comuns (N = 2.705). A associação foi medida usando razões de chances logarítmicas (IORs) e intervalos de confiança (IC) de 99,5%. Os modelos foram ajustados por idade, sexo, raça e nível educacional



## 5.4 DISCUSSÃO

Buscamos identificar as trajetórias dos sintomas de TMC antes (2017-2018) e durante a pandemia da COVID-19 (de maio de 2020 a junho de 2021) na coorte ELSA-Brasil. Os resultados mostraram que 55% da amostra apresentou baixos níveis de sintomas de TMC (55%, Grupos 1 a 3), enquanto 4,7% da amostra foi classificada na trajetória mais grave. Este achado é semelhante a estudos pré-pandêmicos que investigaram trajetórias de depressão e ansiedade, mostrando que a maioria da população não desenvolve altos níveis de sintomas<sup>(61,118)</sup>. Isso também está alinhado com estudos que utilizaram análise de trajetórias latentes durante a pandemia<sup>(56,119-121)</sup>.

Em linha com a hipótese inicial, encontramos grupos que mostravam níveis decrescentes de sintomas ao longo do tempo. O grupo com trajetória grave decrescente (Grupo 6, 4,7% da amostra) apresentou um declínio clinicamente significativo nos sintomas de TMC, de uma média de 35,4 para 22,8, uma mudança de 35,6%. Estudos anteriores à pandemia mostraram que padrões de trajetória de sintomas decrescentes ao longo do tempo são comuns<sup>(61)</sup>.

No **estudo anterior (Estudo 1)**, de fato encontramos uma diminuição global nos sintomas de TMC no decorrer da pandemia na amostra. Um estudo de coorte na Irlanda encontrou um grupo de trajetória de uma medida composta de sintomas de depressão, ansiedade e estresse pós-traumático que melhorou no decorrer da pandemia (18%)<sup>(121)</sup>. Na Austrália, um estudo de coorte avaliou sintomas de depressão e ansiedade online em sete momentos em 2020, encontrando um grupo com níveis graves de sintomas de depressão diminuindo ao longo do tempo (9%) e um grupo com níveis moderados decrescentes de ansiedade (5%)<sup>(120)</sup>. O *UK Household Longitudinal Study*, um estudo com dados de depressão antes e durante a pandemia, também identificou um grupo com sintomas decrescentes (12%)<sup>(56)</sup>. Uma diferença notável dos achados é que o declínio dos sintomas ocorreu em 2021. Antes deste ano, as médias de TMC do grupo com trajetória grave decrescente flutuavam em torno de 31 a 35. No entanto, os achados podem não ser diretamente comparáveis aos estudos mencionados, já que a medida é uma pontuação composta de sintomas de depressão e ansiedade, enquanto a maioria dos estudos avaliou apenas sintomas depressivos. Contrário aos achados, um estudo realizado com 4 coortes no Reino Unido encontrou estabilidade de sintomas depressivos no decorrer de 2020 e um

aumento durante março a junho de 2021<sup>(122)</sup>.

Os dados mostraram que as trajetórias de TMC foram majoritariamente estáveis ao longo do tempo. Isso pode ter ocorrido porque a amostra é composta por adultos mais velhos (idade média de 58,3 anos). Estudos de trajetória de sintomas de depressão na adolescência e início da idade adulta mostram que nestas faixas etárias há menos estabilidade, com modelos revelando tanto trajetórias crescentes quanto decrescentes<sup>(123)</sup>, comparados a estudos com adultos mais velhos<sup>(61)</sup>. A estabilidade dos sintomas na amostra, especialmente durante 2020, também pode ser explicada pelos intervalos de tempo, já que as avaliações em 2020 ocorreram com alguns meses de diferença. No entanto, outros estudos tiveram intervalos semelhantes, mas ainda assim apresentaram menos estabilidade<sup>(56,108)</sup>.

Além disso, diferentemente de outros estudos<sup>(56,108)</sup>, não encontramos um grupo caracterizado por sintomas graves crônicos. A diminuição das taxas de novos casos e mortalidade por COVID-19 no Brasil, bem como o início da campanha de vacinação, podem ter amortecido o impacto negativo da pandemia na saúde mental, explicando assim o padrão decrescente no grupo mais grave. Além disso, nos estágios iniciais da pandemia, a conscientização sobre a saúde mental aumentou no Brasil devido a campanhas e várias instituições começaram a oferecer atendimento de saúde mental remoto gratuito para a população<sup>(124)</sup>. Assim, os participantes podem ter se beneficiado dessas medidas ao buscar e receber tratamento durante a pandemia. Outra explicação para esse achado é o fato de que os participantes são aposentados ou servidores públicos ativos que não tiveram mudanças em sua renda durante a pandemia, ao mesmo tempo que tinham acesso a cuidados com a saúde mental fornecidos pela universidade.

Notavelmente, exceto pelo grupo de sintomas graves decrescentes, os níveis de sintomas de TMC estavam abaixo de 20 pontos. Os participantes dentro dessa faixa de gravidade provavelmente não estavam enfrentando comprometimentos típicos de indivíduos que fecham critérios completos para transtornos de depressão e ansiedade. O grupo de sintomas moderados decrescentes pode ter apresentado TMC subclínico com algum comprometimento, enquanto o grupo de sintomas leves em aumento teve uma deterioração que pode ter levado a um TMC subclínico. Embora esses dois grupos tenham trajetórias de níveis leves e moderados de sintomas, eles merecem atenção quanto a sua saúde mental para prevenir maior deterioração futura. Considerando uma abordagem de atendimento escalonado, indivíduos com níveis



leves de sintomas em aumento poderiam se beneficiar de intervenções de baixa intensidade, como psicoterapia auto guiada e psicoeducação<sup>(125)</sup>. Casos com deterioração adicional então se beneficiariam diretamente de intervenções mais intensivas (ex., terapia cognitivo-comportamental, intervenção farmacológica, etc.). Avaliações futuras da amostra serão necessárias para entender melhor as trajetórias pós-pandêmicas.

No que se refere ao segundo objetivo, os achados mostram que a trajetória mais grave de sintomas de TMC foi caracterizada por idade inferior a 60 anos, sexo feminino, baixa renda familiar, comportamento sedentário, transtornos mentais prévios e que tiveram a experiência de eventos adversos na vida. Estas exposições serão discutidas de forma mais abrangente na **dicussão final**.

Interessantemente, os dados sugerem não apenas que o impacto da pandemia nas trajetórias de TMC é heterogêneo, mas também é caracterizado por diferentes preditores pré-pandêmicos. Por exemplo, o grupo com trajetória moderada decrescente foi caracterizado por idade avançada, sexo feminino, transtornos mentais prévios e eventos adversos na vida. Neste caso, nenhum preditor mostrou um efeito protetor. Além disso, os preditores impactaram grupos específicos de maneiras diferentes. A idade avançada, por exemplo, atuou como um fator protetor contra a trajetória grave decrescente, mas aumentou as chances da trajetória moderada decrescente. Notavelmente, os transtornos mentais pré-existentes apresentaram um padrão consistente, aumentando o risco em todos os grupos de trajetórias quando comparados à trajetória 1, mostrando que pode não ser um preditor ideal para diferenciar tipos de trajetórias de sintomas de TMC.

## **6. ESTUDO 4 - Fatores de risco para incidência de ideação suicida na pandemia de COVID-19 ( Anexo B )**

### **6.1 OBJETIVO**

Avaliar fatores de risco associados à incidência de ideação suicida na pandemia. A hipótese inicial era a de que mulheres, indivíduos cuja família sofreu impacto financeiro durante a pandemia, presença de doenças crônicas, que haviam passado por eventos adversos na infância e que tinham transtornos mentais comuns anteriormente estariam em maior risco de incidência de ideação suicida.

### **6.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **6.2.1 Participantes**

Foram incluídos todos os participantes que haviam preenchido integralmente o CIS-R da O3 e da Oc1, e também o questionário da Oc1.

#### **6.2.2 Variáveis**

Utilizamos as variáveis sociodemográficas idade, sexo, nível educacional, renda familiar na linha de base, e etnia autodeclarada (Tabela 1). Outras variáveis foram abuso de álcool, doença crônica prévia, habitar sozinho, eventos adversos na infância (EAI), eventos adversos durante a vida e o impacto financeiro familiar durante a pandemia. Também utilizamos a definição de TMC como escore total do CIS-R > 11 na O3 para categorizar pacientes como portadores de TMC prévio.

Para definir o desfecho, utilizamos uma pergunta específica da CIS-R. No domínio de ideias depressivas, o CIS-R avalia a presença de menos-valia, culpa e desesperança nos últimos 7 dias. Caso o participante apresente algum destes sintomas, segue avaliando ideação suicida com a seguinte pergunta: “nos últimos 7 dias, o(a) Sr(a) pensou que valia a pena viver?”, para a qual o participante poderia responder sim ou não. Nós definimos ideação suicida incidente para os participantes que responderam positivamente esta pergunta na Oc1, mas não na O3.

### 6.2.3 Análise estatística

Incluimos na análise os indivíduos que responderam o CIS-R na O3 e também na Oc1, e além disso haviam respondido o questionário complementar da Oc1. Excluimos participantes que apresentaram ideação suicida antes da pandemia, incluindo assim apenas casos incidentes (sem ideação suicida na O3 e ideação suicida na onda Oc1) e casos sem ideação suicida em ambas as ondas.

Os dados demográficos foram descritos usando frequências, e a comparação entre os grupos foi realizada usando o teste qui-quadrado para variáveis binárias e o teste t para variáveis contínuas. Um limiar alfa de 0,05 foi usado como nível de significância.

Modelos de regressão logística foram usados com o comando *logistic* do Stata para investigar a associação das exposições e a incidência de ideação suicida.

Primeiro, realizamos regressões logísticas de preditor único usando a incidência de ideação suicida como desfecho binário e as seguintes variáveis como preditores: idade, sexo, renda na linha de base, ter diploma universitário, ser branco, ter doenças crônicas prévias, ter tido impacto financeiro domiciliar durante a pandemia, abuso de álcool, EAI, morar sozinho e TMC prévio. Depois, realizamos uma regressão logística de preditor múltiplo usando o mesmo desfecho e excluindo preditores que não tiveram um resultado significativo na análise de preditor único. Ajustamos o modelo de preditor múltiplo para variáveis sociodemográficas para que não fossem excluídas idade, nível educacional, raça e renda familiar na linha de base.

## 6.3 RESULTADOS

Dos 4191 participantes elegíveis que responderam a O3, 1853 responderam tanto o questionário quanto o CIS-R da Oc1. Dentre estes, 34 (1.8%) apresentaram ideação suicida na O3 e 104 (5.6%) na Oc1. Observamos a persistência (presente nas duas ondas) de ideação suicida em 15 (0.8%) participantes, remissão (presente apenas na O3) em 19 (1%) participantes e incidência (presente apenas na Oc1) em 89 (4.8%) participantes. Como a análise excluiu participantes com ideação suicida na O3, um total de 1819 participantes foi incluído (Figura 20). As características da amostra estão descritas na Tabela 11.

Figura 20- Fluxograma de inclusão dos participantes

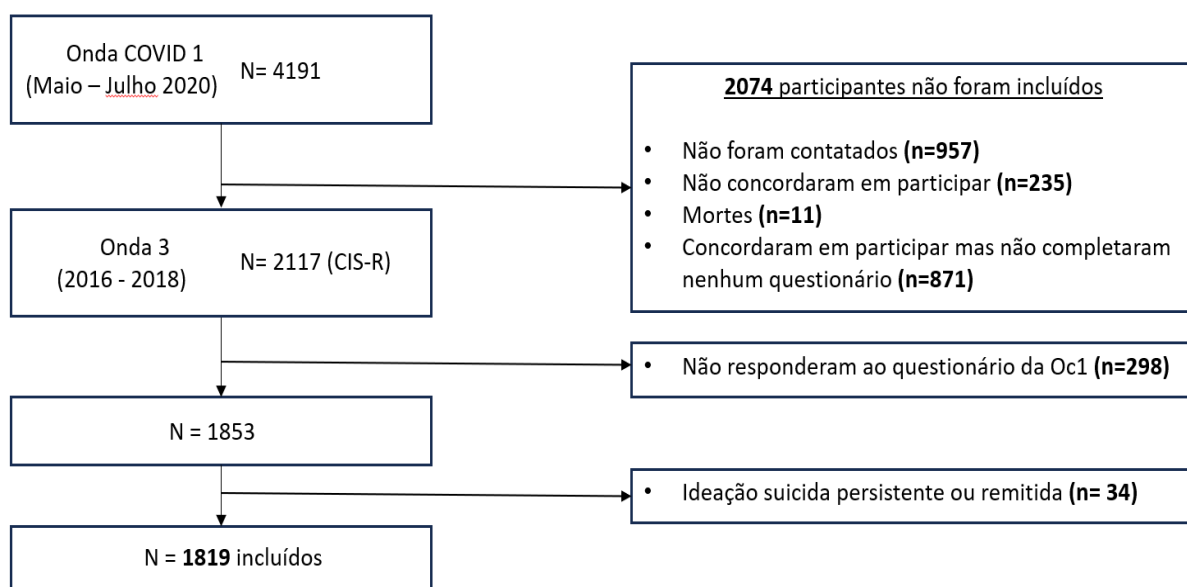


Tabela 11. Características da amostra

Variável	incidência de ideação suicida n = 89	sem incidência n = 1730	Total n = 1819	p-valor <sup>†</sup>
Mulher	63 (70.8%)	1002 (57.9%)	1065 (58.5%)	0.016
Idade, média (DP)	58.5 (7.4)	60.7 (8.3)	60.6 (8.3)	<0.001
Branco	56 (62.9%)	1177 (68.0%)	1233(67.8%)	0.31
Diploma universitário	47 (52.8%)	1083 (62.6%)	1130 (62.1%)	0.06
Alta renda <sup>‡‡</sup>	32 (35.9%)	863 (49.9%)	895 (49.2%)	0.01
Transtorno mental comum <sup>‡‡</sup>	59 (66.2%)	321 (18.6%)	380 (20.9%)	<0.001
Impacto financeiro <sup>§</sup>	25 (28.1%)	334 (19.31%)	359 (19.7%)	0.04
Doença crônica	56 (62.9%)	873 (50.5%)	929 (51.0%)	0.02
Vive sozinho	18 (20.2%)	285 (16.5%)	303 (16.7%)	0.35
Excesso de álcool	4 (4.5%)	65 (3.7%)	69 (3.8%)	0.72
Adversidade na infância <sup>‡‡</sup>	52 (58.4%)	649 (37.5%)	701 (38.5%)	<0.001

<sup>†</sup> teste t para idade e teste chi-quadrado para variáveis binárias. <sup>‡‡</sup> renda da família superior à mediana da amostra  
<sup>‡</sup> presença de transtorno mental comum na onda 3 (2017–2019) <sup>§</sup> renda familiar caiu mais de 50% durante pandemia <sup>‡‡</sup> passou por pelo menos uma experiência adversa na infância

No modelo de preditor único, descobrimos que mulheres (Razão de Chances (OR) 1,76; IC 95% 1,10-2,80), indivíduos com TMC prévio (OR 8,63; IC 95% 5,47-

13,62), com doenças crônicas (OR 1,66; IC 95% 1,07-2,59), impacto financeiro doméstico (OR 1,63; IC 95% 1,01-2,63), moram sozinhos (OR 1,28; IC 95% 0,75-2,10) e sofreram EAI (OR 2,34; IC 95% 1,51-3,60) aumentaram significativamente as chances de ideação suicida incidente, enquanto idade avançada (OR 0,96; IC 95% 0,94-0,99), alta renda (OR 0,56; IC 95% 0,36-0,88) diminuíram significativamente as chances. Raça, abuso de álcool e educação formal não alteraram significativamente as chances de ideação suicida incidente.

No modelo de preditor múltiplo, descobrimos que TMC prévio (OR 3,62; IC 95% 2,18-6,01) e EAI (OR 1,72; IC 95% 1,09-2,72) aumentaram significativamente as chances de ideação suicida incidente. Neste modelo, sexo, idade, raça, educação formal, doença crônica prévia, morar sozinho, alta renda na linha de base, abuso de álcool e impacto financeiro doméstico não apresentaram resultados significativos (Tabela 12).

Tabela 12. Modelos preditores para incidência de ideação suicida

	Modelo Model †		Multi-predictor Model ††	
	OR	95% CI	OR	95% CI
<b>Mulher</b>	1.76	1.10 - 2.80 (*)	1.16	0.71 - 1.91
<b>Idade</b>	0.96	0.94 - 0.99 (*)	0.98	0.95 - 1.02
<b>Branco</b>	0.79	0.51 - 1.24	1.18	0.77 - 1.91
<b>Diploma universitário</b>	0.67	0.43 - 1.02	0.82	0.49 - 1.38
<b>Alta renda †††</b>	0.56	0.36 - 0.88 (*)	0.99	0.55 - 1.76
<b>Transtorno mental comum ††</b>	8.63	5.47 - 13.62 (***)	7.17	4.43 - 11.58 (***)
<b>Impacto financeiro §</b>	1.63	1.01 - 2.63 (*)	1.32	0.79 - 2.18
<b>Doença crônica</b>	1.66	1.07 - 2.59 (*)	1.53	0.96 - 2.42
<b>Vive sozinho</b>	1.20	0.43 - 3.38	-	-
<b>Excesso de álcool</b>	2.34	1.51 - 3.60 (***)	1.72	1.09 - 2.72 (*)
<b>Adversidade na infância ††</b>	1.28	0.75 - 2.10	-	-

p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001 ††† renda domiciliar superior à mediana da amostra †† teve um diagnóstico de transtorno mental comum na onda 3 (2017-2019) § a renda domiciliar caiu mais de 50% durante a pandemia ¶ teve pelo menos uma experiência adversa na infância † modelo de regressão logística de preditor único com incidência de ideação suicida como resultado. †† modelo de regressão logística de preditor múltiplo com o mesmo resultado, incluindo apenas preditores significativos do modelo simples e ajustado para variáveis sociodemográficas.

## 6.4 DISCUSSÃO

Este estudo investigou a incidência de ideação suicida em participantes do Estado de São Paulo da coorte ELSA-Brasil, comparando a terceira onda pré-pandêmica (2016-18) com a primeira onda peri-pandêmica da COVID-19 em 2020. A prevalência de ideação suicida triplicou nesta amostra comparando o período antes da pandemia e durante a pandemia. Descobrimos que EAI e TMC prévios foram fatores de risco relevantes para a incidência de ideação suicida durante a pandemia. Sexo feminino, idade avançada e baixa renda foram preditores sociodemográficos associados à incidência de ideação suicida em modelos de preditor único. Não foi encontrada associação significativa entre raça, educação formal, impacto financeiro doméstico causado pela pandemia, presença de doenças crônicas prévias, abuso de álcool e morar sozinho.

Os achados deste estudo destacam o impacto de transtornos mentais prévios na incidência de ideação suicida durante o primeiro ano de COVID-19. A discussão desse tema será aprofundada posteriormente. Em vez de usar diagnósticos específicos de transtornos de ansiedade ou depressivos como exposições, optamos por usar o constructo de TMC que pode ser obtido através do escore total do CIS-R. Levando em conta a intersecção entre desesperança e ideação suicida no diagnóstico de depressão, para evitar colinearidade excessiva com o resultado, o constructo TMC pareceu uma exposição mais ampla para prever a ideação suicida.

Não avaliamos o sentimento subjetivo de solidão como uma exposição durante a pandemia, mas usamos a condição objetiva de morar sozinho, que não teve influência significativa na incidência de ideação suicida. Embora ambas as exposições estejam tradicionalmente associadas à ideação suicida<sup>(126)</sup>, o sentimento de solidão é considerado um fator de risco mais importante<sup>(127)</sup>. De fato, um estudo anterior realizado no Brasil durante a pandemia de COVID-19 descobriu que a percepção subjetiva de solidão, mas não as variáveis de distanciamento social, estava associada à ideação suicida<sup>(128)</sup>.

Outros preditores avaliados neste estudo, como a renda, os eventos adversos na infância, serão discutidos com mais detalhes mais à frente.

## 7. DISCUSSÃO GERAL DA TESE

Nesta tese de doutorado, investigamos o impacto da pandemia de COVID-19 na saúde mental, utilizando dados dos participantes do Estado de São Paulo coorte ELSA-Brasil, um estudo brasileiro longitudinal abrangente focado na saúde de adultos. O estudo envolveu uma série de avaliações realizadas em diferentes momentos: pré-pandêmica (2008-2010, 2012–2014, 2016-2018) e durante a pandemia (2020-2021). Os objetivos principais foram explorar as prevalências de transtornos mentais comuns (TMC), a evolução de sintomas psiquiátricos, a dinâmica das redes psicopatológicas de sintomas e a incidência de ideação suicida.

Contrariando hipóteses iniciais, a prevalência de transtornos mentais comuns não sofreu aumento entre antes e durante a pandemia COVID-19. Além disso, os sintomas psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade, permaneceram estáveis ou diminuíram ligeiramente no decorrer da pandemia. Estes achados foram corroborados por diversos outros estudos de coorte e meta-análises, apesar de uma literatura ainda conflitante.

Ao avaliar os sintomas psiquiátricos em uma perspectiva de rede, foi observado um aumento na conectividade geral da rede de sintomas psiquiátricos em 2020 quando comparado às coletas anteriores, refletindo possivelmente o impacto de múltiplos estressores globais, incluindo a pandemia e fatores políticos e sociais. Aumentos na influência de preocupações gerais e nas conexões entre ansiedade e fobia foram notados, sugerindo que o medo e a preocupação foram fatores-chave durante a pandemia.

Em análises de trajetórias de sintomas depressivos e ansiosos no decorrer destes 13 anos, a maior parte da amostra apresentou baixos níveis de sintomas de TMC, com um pequeno segmento mostrando uma trajetória mais grave. A estabilidade dessas trajetórias foi notável, especialmente em 2020, e pode estar relacionada à composição da amostra (adultos mais velhos) e à disponibilidade de recursos de saúde mental para esta população.

No estudo de ideação suicida nessa população, encontramos que a taxa de ideação suicida triplicou nesta amostra quando comparado o período pré pandemia

com a pandemia, com fatores de risco incluindo transtornos mentais prévios, eventos adversos na infância e fatores sociodemográficos.

Diversas exposições foram avaliadas para compreender a influência que tiveram sobre os desfechos em saúde mental durante a pandemia. Faremos uma discussão mais detalhada destas exposições.

### **Sexo**

Vimos que o sexo feminino esteve associado a maiores taxas de TMC durante a pandemia e também tiveram maior incidência de ideação suicida na pandemia. Um estudo do *Global Burden of Disease* estimou um aumento importante na carga de transtornos mentais comuns em mulheres durante a pandemia<sup>(78)</sup>.

Além disso, as mulheres compuseram os grupos de trajetórias mais graves de sintomas TMC nesta amostra. Estudos prévios sobre trajetórias conduzidos durante a pandemia também encontraram que as mulheres são mais propensas a apresentar sintomas de depressão e ansiedade<sup>(56,120,122)</sup>.

As mulheres têm mais chance de serem afetadas por consequências sociais e econômicas da pandemia, inclusive com resultados de estudos de pandemias anteriores<sup>(129)</sup>. Mulheres tendem a ter mais desvantagens em relação à carreira e ao âmbito ocupacional, e durante a pandemia precisaram lidar com a dupla jornada de trabalho, sofrendo também com o aumento de responsabilidades domésticas durante o fechamento das escolas para aulas presenciais (UN. "Policy brief: the impact of COVID-19 on women", 2020).

### **Idade**

No que se refere à idade, os achados foram contrários às hipóteses iniciais. Esperávamos que indivíduos mais velhos, devido à preocupação de apresentar uma forma grave de COVID-19 estivessem mais propensos a transtornos psiquiátricos. No entanto, ter mais do que 60 anos foi um fator protetor tanto para TMC quanto para transtornos ansiosos na pandemia, de acordo com outros achados na literatura<sup>(78)</sup>, e também foi fator protetor para a incidência de



suicidalidade. Além disso, os mais jovens tinham maior chance de estarem na trajetória mais grave de sintomas TMC. Estudos pré-pandêmicos mostraram que a idade avançada está associada a um declínio significativo na proporção de indivíduos com trajetórias mais graves. Uma revisão sistemática das trajetórias de depressão mostrou que 2-7% dos idosos são classificados na trajetória de níveis cronicamente altos de sintomas, comparado a 14-32% em adolescentes, e 2 a 28% em adultos<sup>(61)</sup>.

### ***Nível educacional***

Pessoas com níveis educacionais mais baixos experimentaram mais TMC e transtornos ansiosos na pandemia, possivelmente pela impossibilidade de parar de trabalhar e/ou trabalhar em casa. Suas atividades possivelmente são mais presenciais como limpeza, zeladoria, etc. No entanto, esse fator não foi relevante com relação a trajetórias mais graves de sintomas psiquiátricos, e tampouco na incidência de ideação suicida.

### ***Etnia***

Etnia não branca esteve associada a maiores prevalências de TMC na pandemia. Em um estudo no Reino Unido, etnias não brancas<sup>(130)</sup> também experimentaram maior sofrimento mental, em linha com os achados. Esta exposição, no entanto, não se associou de forma importante às diferentes trajetórias ou a ideação suicida.

### ***Renda***

No que se refere aos aspectos financeiros, os resultados demonstraram maior prevalência de TMC e transtornos ansiosos em indivíduos que apresentavam preocupação com a renda familiar durante a pandemia. Nas análises de trajetórias, a maior renda familiar foi um fator protetor contra a trajetória grave decrescente dos sintomas de TMC. Enquanto que nas análises de ideação suicida, maior renda familiar na linha de base foi fator protetor para incidência de ideação suicida na

pandemia. Este conjunto de resultados ressaltam a vulnerabilidade potencial de indivíduos com menores níveis de renda, mesmo dentro de um grupo relativamente seguro de funcionários públicos. O status socioeconômico é um fator bem conhecido associado a transtornos mentais. Evidências robustas mostram que a renda tem uma relação dose-resposta com a depressão<sup>(131)</sup>. Embora o mecanismo por trás dessa associação ainda não seja totalmente compreendido, evidências sugerem que um status socioeconômico baixo está comumente associado à exposição a várias condições negativas, como condições de trabalho insalubres, condições de vida adversas, privação material, falta de atividades culturais ou de lazer, entre outros<sup>(132,133)</sup>. A exposição persistente a essas condições pode estar relacionada ao início e manutenção dos sintomas de TMC. Estudos que investigaram o impacto da pandemia de COVID-19 também revelaram que a renda está negativamente associada a desfechos de saúde mental<sup>(134,135)</sup>.

Ao contrário da renda na linha de base, o impacto financeiro familiar experimentado durante a fase inicial da pandemia não se correlacionou significativamente com ideação suicida nesta amostra. Essa discrepância pode ser atribuída a diferentes fatores. Primeiramente, a avaliação do impacto financeiro ocorreu relativamente perto do início da pandemia, potencialmente antes das plenas repercussões econômicas serem sentidas pelos indivíduos e suas famílias. Em segundo lugar, mesmo que a família dos participantes tenha passado por perdas financeiras, a estabilidade financeira inerente de ter pelo menos um funcionário público na família pode ter aliviado o estresse associado às finanças. Os achados sugerem que o *status* financeiro de longo prazo, representado pela renda inicial, pode ter uma influência mais duradoura nos resultados de saúde mental, como ideação suicida, em comparação com perturbações financeiras de curto prazo.

### ***Saúde Física e Doenças Crônicas***

Os dados indicam que a saúde física tem papel importante nos sintomas e transtornos psiquiátricos durante a pandemia. Isso se aplica tanto a dados objetivos quanto à autopercepção da saúde. Indivíduos que auto relataram boa saúde física tiveram menos taxas de TMC e de transtornos ansiosos durante a pandemia. Em

relação às comorbidades clínicas, ter tido sintomas de COVID-19 nos primeiros meses da pandemia (testes não estavam amplamente disponíveis e havia instruções para ficar em casa para casos leves quando os dados foram coletados, então nenhuma avaliação confirmatória foi feita), e apresentar uma ou mais doenças crônicas se associaram a maiores taxas aumentadas de TMC e de transtorno ansiosos, mas não de transtornos depressivos. Isso sugere que os participantes com maior suscetibilidade a apresentar um caso grave de COVID-19 eram mais propensos a desenvolver transtornos psiquiátricos. No entanto, contrariamente à hipótese inicial, não encontramos uma associação entre doenças crônicas e a incidência de ideação suicida na pandemia. Ter uma doença clínica é um fator de risco conhecido para suicídio<sup>(136)</sup>, e problemas de saúde física auto-relatados têm sido positivamente associados com ideação suicida em adultos mais velhos<sup>(137)</sup>. É também interessante o fato de que as doenças crônicas não se associaram a transtornos depressivos na pandemia. Dado o intervalo de tempo entre o início da pandemia e o período de avaliação, indivíduos com doenças crônicas pré-existentes podem ter manifestado principalmente preocupações e sintomas de ansiedade aumentados. Uma explicação possível é que a pandemia foi percebida como uma ameaça urgente, e perigo e ameaças estão fortemente associados a sintomas de ansiedade<sup>(138)</sup> e menos a sintomas de depressão.

A obesidade não esteve associada a nenhum desfecho negativo neste estudo. No entanto, os participantes fisicamente ativos apresentaram um risco menor de pertencer à trajetória mais grave de TMC. Evidências mostram que há uma ligação entre depressão e comportamento sedentário<sup>(139,140)</sup>. Pessoas com depressão, em média, passam menos tempo realizando atividades físicas e esse padrão é mais importante em idosos<sup>(141)</sup>. Embora a relação entre essas variáveis não seja totalmente compreendida, evidências recentes sugerem que há uma ligação causal entre ser fisicamente ativo e o risco reduzido de depressão<sup>(142)</sup>. A atividade física é um fator de risco modificável que pode ser o alvo de intervenções eficazes para reduzir os sintomas de depressão<sup>(143)</sup>. Tais intervenções poderiam ser adaptadas e implementadas em contextos similares ao da pandemia.

### ***Habitos e vícios***

Os resultados não apontaram nenhuma associação entre o tabagismo e o abuso de álcool com desfechos negativos na saúde mental. O álcool é um fator de risco bem estabelecido para transtornos mentais<sup>(120)</sup> e para suicídio<sup>(144)</sup>. Definimos abuso de álcool como o consumo de mais de uma bebida por dia para mulheres e mais de duas bebidas por dia para homens durante uma semana, de acordo com definições prévias<sup>(145)</sup>. No entanto, essa definição não distingue entre domínios do uso de álcool, como consumo em binge ou sintomas de dependência, que poderiam estar mais associados aos desfechos. O aumento da gravidade do uso de álcool está associado a mais risco para ideação suicida e tentativas<sup>(146)</sup>. Notavelmente, evidências anteriores sugerem que o álcool está mais relacionado à transformação de ideação suicida em tentativa de suicídio, possivelmente mediada por um aumento da impulsividade<sup>(147)</sup>. Assim, a comorbidade com transtorno de álcool pode aumentar ainda mais a chance de suicídio entre indivíduos que começaram a experimentar ideação suicida durante a pandemia.

### ***Transtornos Mentais Prévios***

A presença de transtornos mentais prévios (medidos em 2017-2019) foi a exposição mais relevante para desfechos de saúde mental durante a pandemia. Verificamos que eles estavam fortemente associados a maiores taxas de TMC, de transtornos ansiosos e transtornos depressivos durante a pandemia. Além disso, também foram um preditor das trajetórias mais graves de sintomas mentais. Estes achados estão em linha com os outros encontrados na literatura<sup>(148)</sup> e evidenciam a vulnerabilidade destes indivíduos para persistência ou reincidência de transtornos mentais.

Isto chama atenção para a necessidade de oferecer ou manter tratamento para esses indivíduos durante a pandemia, pois estão em risco de desenvolver sintomas persistentes de TMC no contexto de uma pandemia global ou outros contextos sociais estressores e devem ser priorizados para receber intervenções.

Por fim, transtornos mentais prévios aumentaram muito a incidência de ideação suicida durante o primeiro ano da pandemia COVID-19. A razão de

chances dessa exposição foi grande (7,7) e demonstra a manutenção deste padrão já antes da pandemia, confirmada por estudos anteriores<sup>(45)</sup>. Além disso, uma meta-análise que incluiu 19 estudos e mais de 11 mil participantes demonstrou que a saúde mental prévia, quarentena, solidão e exaustão foram os principais fatores de risco para ideação suicida durante a pandemia<sup>(44)</sup>. Um estudo de análise de rede bayesiana realizado no Reino Unido e na Áustria revelou que os sintomas de depressão e ansiedade estavam entre os fatores de risco mais importantes para a ideação suicida durante a pandemia<sup>(149)</sup>.

Um estudo longitudinal com 2441 veteranos militares dos EUA descobriu que participantes com solidão pré-existente, sofrimento psiquiátrico e menor propósito de vida apresentavam risco aumentado de desenvolver ideação suicida e planejamento de suicídio durante a pandemia<sup>(150)</sup>. As mudanças de estilo de vida e sociais observadas durante os *lockdowns* podem ter ampliado a influência dos transtornos de saúde mental na ideação suicida.

## EAI

Os indivíduos que sofreram EAI apresentaram maior risco de incidência de ideação suicida durante a pandemia. Infelizmente, a avaliação pré-pandêmica não incluiu perguntas sobre abuso físico e sexual, que são considerados fatores de risco importantes para a ideação suicida<sup>(151)</sup>, mas incluíram experiências que podem ser consideradas exposições de disfunção familiar, como negligência emocional e física, abuso de substâncias na família, doença mental na família e separação ou divórcio dos pais. As disfunções familiares podem ser formas especialmente importantes de EAI e estão associadas às principais causas de morte em adultos, incluindo a suicidalidade<sup>(152,153)</sup>. Um estudo com 55.299 respondentes de amostras nacionalmente representativas descobriu que EAI têm as associações mais fortes com tentativas de suicídio na infância, diminuindo durante a adolescência e a idade adulta jovem, e aumentando na idade adulta mais avançada<sup>(153)</sup>. Os mecanismos subjacentes a essa associação na idade mais avançada, que corresponde à amostra, são multifatoriais e têm dimensões biológicas, psiquiátricas, clínicas e psicossociais. Os adultos mais velhos, em geral, têm habilidades aprimoradas de regulação emocional e, portanto, níveis mais altos de bem-estar afetivo. Por outro

lado, indivíduos que sofreram EAI apresentam estilos cognitivos mal adaptativos, habilidades de enfrentamento e resolução de problemas prejudicadas e parecem ser ainda mais reativos a estressores na vida adulta<sup>(154)</sup>. As dificuldades relacionadas à pandemia podem ter tido impactos mais fortes em indivíduos mais velhos que sofreram EAI, uma vez que, neste grupo etário, os estressores da vida adulta frequentemente precedem os comportamentos suicidas<sup>(155)</sup>.

Na análise de trajetórias de sintomas, os participantes que experienciaram eventos adversos na infância e na vida adulta tiveram um risco maior de apresentar a trajetória mais grave de sintomas de TMC. Eventos adversos ou estressantes na vida estão entre os fatores de risco mais estudados, relacionados ao surgimento de TMCs. Múltiplos eventos adversos precoces na vida (como abuso físico, negligência, conflito familiar, criminalidade doméstica, etc.) estão associados à ansiedade e depressão<sup>(46,156)</sup>. Essas adversidades precoces podem alterar processos fisiológicos levando a comprometimentos no desenvolvimento das funções cerebrais que, mais tarde na vida, estão associados a desfechos negativos<sup>(157,158)</sup>. Além disso, adversidades mais tardias na vida também podem impactar negativamente a saúde mental<sup>(159,160)</sup>.

Uma limitação das análises de EAI é a de que os questionários aplicados não foram validados previamente, mesmo assim eles foram padronizados baseados em medidas bem estabelecidas. Além disso, os EAI foram avaliados retrospectivamente quando os pacientes já eram adultos, e são sujeitos ao viés de memória. Esta limitação é comum em outros estudos e difícil de ser superada.

O rastreamento de eventos adversos de vida poderia ser utilizado para detectar indivíduos em risco para trajetórias graves de sintomas de TMC, para planejar e implementar intervenções.

### **Forças do estudo**

Um ponto forte importante deste estudo é que o ELSA-Brasil, uma coorte bem definida, que permite uma análise longitudinal, reduz o risco de viés de seleção como amostragem em snowball e, conseqüentemente, aumenta a validade externa e a generalizabilidade dos resultados. Além disso, os achados são relevantes pois acrescentam à literatura epidemiológica de países em desenvolvimento,

principalmente os que tiveram dificuldades em manejar a pandemia de COVID-19, como o Brasil. Os dados coletados neste estudo também poderão ser utilizados em análises multi-coorte para explorar se as variáveis de exposição tem relevância globalmente.

### **Limitações**

As limitações deste estudo também devem ser citadas. Primeiro, a coorte ELSA-Brasil é ocupacional, em vez de baseada na população geral, composta por servidores públicos da Universidade de São Paulo que receberam seus salários sem qualquer restrição. Além disso, os participantes são mais idosos do que a média da população. Portanto, os achados não devem ser considerados como representativos nacionalmente. Segundo, menos de 50% da amostra respondeu à avaliação online peri-pandêmica, favorecendo indivíduos mais jovens e com maior alfabetização digital. Porém esta é uma limitação que foi comum em outras coortes, que tiveram atrito semelhante ou até maior durante a pandemia<sup>(56,148,161)</sup>. Terceiro, a avaliação da pandemia foi digital e autoaplicada, enquanto a pré-pandêmica foi presencial e aplicada por entrevistadores treinados. No entanto, estudos anteriores já validaram e compararam uma versão eletrônica e autoaplicada do CIS-R com seu formato padrão, demonstrando que a versão eletrônica apresenta desempenho válido e confiável<sup>(64)</sup>. Um estudo de validação mostrou que o desempenho de ambas as versões foi semelhante<sup>(70)</sup>. Nesse estudo, não foram observadas diferenças entre as médias de pontuação em 12 dos 14 escores de sintomas. Além disso, ambas as versões apresentaram acurácia semelhante no diagnóstico de transtornos psiquiátricos.

## 8. CONCLUSÕES

Este estudo teve como objetivo investigar o impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental dos participantes paulistas da coorte ELSA-Brasil. Os achados não evidenciaram um aumento na prevalência de transtornos mentais comuns durante a pandemia na amostra, nem um agravamento dos sintomas psiquiátricos de depressão e ansiedade. Esses resultados sugerem uma resiliência notável na saúde mental da população estudada, em meio a um dos períodos mais desafiadores da história recente.

Através da análise da conectividade das redes de sintomas psiquiátricos, foi observado aumento na interação entre estes sintomas durante a pandemia. Esse resultado aponta para a complexidade das respostas psicológicas aos estressores globais, sugerindo que a pandemia pode ter alterado a maneira como os sintomas psiquiátricos interagem entre si.

Além disso, identificamos fatores de risco específicos para piores desfechos em saúde mental, incluindo desvantagens socioeconômicas, a presença de transtornos psiquiátricos prévios e eventos adversos na infância. O gênero feminino esteve associado a maiores taxas de transtornos mentais comuns e a uma maior incidência de ideação suicida durante a pandemia, evidenciando o impacto desproporcional da pandemia sobre a saúde mental das mulheres.

Tais achados reforçam a importância de intervenções e políticas de saúde mental direcionadas especialmente para grupos vulneráveis e para indivíduos com histórico de transtornos psiquiátricos ou de eventos adversos na infância.



## REFERÊNCIAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):157–60.
3. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
4. de Palma A, Vosough S, Liao F. An overview of effects of COVID-19 on mobility and lifestyle: 18 months since the outbreak. *Transp Res Part A: Policy Pract*. 2022 May 1;159:372–97.
5. Mouratidis K, Papagiannakis A. COVID-19, internet, and mobility: the rise of telework, telehealth, e-learning, and e-shopping. *Sustain Cities Soc*. 2021 Nov;74:103182.
6. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021 May;593(7857):136–41.
7. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513–36.
8. Wise J. Covid-19: WHO declares end of global health emergency. *BMJ*. 2023 May 9;381:1041.
9. Goldberg DP, Huxley P. Common mental disorders: a bio-social model. [https://psycnet.apa.org/record](https://psycnet.apa.org/record/1992-194) <https://psycnet.apa.org/record> [Internet]. 1992;194. Available from: <https://psycnet.apa.org/fulltext/1992-97161-000.pdf>
10. Kessler D, Bennewith O, Lewis G, Sharp D. Detection of depression and anxiety in primary care: follow up study. *BMJ*. 2002 Nov 2;325(7371):1016–7.
11. Zivin K, Yosef M, Miller EM, Valenstein M, Duffy S, Kales HC, et al. Associations between depression and all-cause and cause-specific risk of death: a retrospective cohort study in the Veterans Health Administration. *J Psychosom Res*. 2015 Apr;78(4):324–31.
12. McManus S, Bebbington P, Jenkins R, Brugha T. Mental health and wellbeing in England: the adult psychiatric morbidity survey 2014. In: McManus S, Bebbington P, Jenkins R, Brugha T, editors. 2016 [cited 2023 Sep 12];

Available from: <https://openaccess.city.ac.uk/id/eprint/23646/>

13. Meltzer H, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Jenkins R. The relationship between personal debt and specific common mental disorders. *Eur J Public Health*. 2013 Feb;23(1):108–13.
14. Kohen D. *Women and mental health*. UK: Routledge; 2014.
15. Stansfeld SA, Fuhrer R, Shipley MJ, Marmot MG. Work characteristics predict psychiatric disorder: prospective results from the Whitehall II Study. *Occup Environ Med*. 1999 May;56(5):302–7.
16. Bruce ML, Hoff RA. Social and physical health risk factors for first-onset major depressive disorder in a community sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994 Jul;29(4):165–71.
17. Weich S, Nazroo J, Sproston K, McManus S, Blanchard M, Erens B, et al. Common mental disorders and ethnicity in England: the EMPIRIC study. *Psychol Med*. 2004 Nov;34(8):1543–51.
18. Fryers T, Brugha T. Childhood determinants of adult psychiatric disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013 Feb 22;9:1–50.
19. Loret de Mola C, de França GVA, Quevedo L de A, Horta BL. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Nov;205(5):340–7.
20. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(418):15–9.
21. Stansfeld S, Smuk M, Onwumere J, Clark C, Pike C, McManus S, et al. Stressors and common mental disorder in informal carers--an analysis of the English Adult Psychiatric Morbidity Survey 2007. *Soc Sci Med*. 2014 Nov 1;120:190–8.
22. Salokangas RK, Poutanen O. Risk factors for depression in primary care. Findings of the TADEP project. *J Affect Disord*. 1998 Mar;48(2-3):171–80.
23. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119–38.
24. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 2011 Jul 26;9:90.
25. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800.

26. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 2010 Jun;40(6):899–909.
27. Hirschfeld RMA. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(Suppl 1):5–9.
28. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017 Feb;4(2):146–58.
29. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299–312.
30. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327–35.
31. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655–79.
32. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2515–23.
33. de Jonge P, Roest AM, Lim CCW, Florescu SE, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety*. 2016 Dec;33(12):1155–77.
34. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*. 2017 May 1;74(5):465–75.
35. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013 May;43(5):897–910.
36. Hendriks SM, Spijker J, Licht CMM, Beekman ATF, Penninx BWJH. Two-year course of anxiety disorders: different across disorders or dimensions? *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep;128(3):212–21.
37. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord*. 2011 Sep;133(1-2):76–85.
38. Spinhoven P, Batelaan N, Rhebergen D, van Balkom A, Schoevers R, Penninx BW. Prediction of 6-yr symptom course trajectories of anxiety disorders by diagnostic, clinical and psychological variables. *J Anxiety Disord*. 2016 Dec;44:92–101.

39. Plaisier I, Beekman ATF, de Graaf R, Smit JH, van Dyck R, Penninx BWJH. Work functioning in persons with depressive and anxiety disorders: the role of specific psychopathological characteristics. *J Affect Disord.* 2010 Sep;125(1-3):198–206.
40. Iancu SC, Batelaan NM, Zweekhorst MBM, Bunders JFG, Veltman DJ, Penninx BWJH, et al. Trajectories of functioning after remission from anxiety disorders: 2-year course and outcome predictors. *Psychol Med.* 2014 Feb;44(3):593–605.
41. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry.* 2016 Sep;209(3):216–21.
42. Batelaan NM, Seldenrijk A, Bot M, van Balkom AJLM, Penninx BWJH. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016 Mar;208(3):223–31.
43. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, Benros ME, Børghlum AD, Christensen MK, et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1721–31.
44. Farooq S, Tunmore J, Wajid Ali M, Ayub M. Suicide, self-harm and suicidal ideation during COVID-19: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2021 Dec;306:114228.
45. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull.* 2017 Feb;143(2):187–232.
46. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017 Aug;2(8):e356–66.
47. Yan Y, Hou J, Li Q, Yu NX. Suicide before and during the COVID-19 pandemic: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 14;20(4). <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20043346>
48. Soares FC, Stahnke DN, Levandowski ML. Trends in suicide rates in Brazil from 2011 to 2020: special focus on the COVID-19 pandemic. *Rev Panam Salud Publica.* 2022 Dec 20;46:e212.
49. Cheung T, Lam SC, Lee PH, Xiang YT, Yip PSF, International Research Collaboration on COVID-19. Global imperative of suicidal ideation in 10 countries amid the COVID-19 pandemic. *Front Psychiatry.* 2020;11:588781.
50. Qian M, Wu Q, Wu P, Hou Z, Liang Y, Cowling BJ, et al. Anxiety levels, precautionary behaviours and public perceptions during the early phase of the COVID-19 outbreak in China: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2020 Oct 8;10(10):e040910.
51. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological

- responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6;17(5). <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17051729>
52. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:112954.
  53. Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020 Apr 26;26:e924609.
  54. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):68–75.
  55. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):315–24.
  56. Pierce M, McManus S, Hope H, Hotopf M, Ford T, Hatch SL, et al. Mental health responses to the COVID-19 pandemic: a latent class trajectory analysis using longitudinal UK data. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jul;8(7):610–9.
  57. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1453–7.
  58. Brunoni AR, Suen PJC, Bacchi PS, Razza LB, Klein I, Dos Santos LA, et al. Prevalence and risk factors of psychiatric symptoms and diagnoses before and during the COVID-19 pandemic: findings from the ELSA-Brasil COVID-19 Mental Health Cohort. *Psychol Med*. 2021 Apr 21;1–30.
  59. Brunoni AR, Santos IS, Passos IC, Goulart AC, Koyanagi A, Carvalho AF, et al. Socio-demographic and psychiatric risk factors in incident and persistent depression: an analysis in the occupational cohort of ELSA-Brasil. *J Affect Disord*. 2020 Feb 15;263:252–7.
  60. Librenza-Garcia D, Passos IC, Feiten JG, Lotufo PA, Goulart AC, de Souza Santos I, et al. Prediction of depression cases, incidence, and chronicity in a large occupational cohort using machine learning techniques: an analysis of the ELSA-Brasil study. *Psychol Med*. 2020 Jun 4;1–9.
  61. Musliner KL, Munk-Olsen T, Laursen TM, Eaton WW, Zandi PP, Mortensen PB. Heterogeneity in 10-year course trajectories of moderate to severe major depressive disorder: a Danish National Register-Based Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Apr;73(4):346–53.

62. Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Dailey NS. Loneliness: a signature mental health concern in the era of COVID-19. *Psychiatry Res.* 2020 Aug;290:113117.
63. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
64. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R, Dunn G. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med.* 1992 May;22(2):465–86.
65. Nunes MA, de Mello Alves MG, Chor D, Schmidt MI, Duncan BB. Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised version) para o português no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA). *Clin Biomed Res.* 2011;31(4). Available from: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/24065>
66. Brugha TS, Bebbington PE, Jenkins R, Meltzer H, Taub NA, Janas M, et al. Cross validation of a general population survey diagnostic interview: a comparison of CIS-R with SCAN ICD-10 diagnostic categories. *Psychol Med.* 1999 Sep;29(5):1029–42.
67. Khandaker GM, Zammit S, Burgess S, Lewis G, Jones PB. Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain Behav Immun.* 2018 Mar;69:264–72.
68. Lewis G. Assessing psychiatric disorder with a human interviewer or a computer. *J Epidemiol Community Health.* 1994 Apr;48(2):207–10.
69. Lewis G, Pelosi AJ, Glover E, Wilkinson G, Stansfeld SA, Williams P, et al. The development of a computerized assessment for minor psychiatric disorder. *Psychol Med.* 1988 Aug;18(3):737–45.
70. Head J, Stansfeld SA, Ebmeier KP, Geddes JR, Allan CL, Lewis G, et al. Use of self-administered instruments to assess psychiatric disorders in older people: validity of the General Health Questionnaire, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the self-completion version of the revised Clinical Interview Schedule. *Psychol Med.* 2013 Dec;43(12):2649–56.
71. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol.* 2005 Jun;44(Pt 2):227–39.
72. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw.* 2011 Dec 12;45:1–67.
73. Liao Y, Smyth GK, Shi W. FeatureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics.* 2013 Nov 13;30(7):923–30.

74. Kessler RC, Chiu WT, Hwang IH, Puac-Polanco V, Sampson NA, Ziobrowski HN, et al. Changes in prevalence of mental illness among US adults during compared with before the COVID-19 pandemic. *Psychiatr Clin North Am*. 2022 Mar;45(1):1–28.
75. Robinson E, Sutin AR, Daly M, Jones A. A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:567–76.
76. Sun Y, Wu Y, Fan S, Santo TD, Li L, Jiang X, et al. Comparison of mental health symptoms before and during the covid-19 pandemic: evidence from a systematic review and meta-analysis of 134 cohorts. *BMJ*. 2023 Mar 8 [cited 2023 May 15];380. Available from: <https://www.bmj.com/content/380/bmj-2022-074224>
77. Prati G, Mancini AD. The Psychological Impact of COVID-19 Pandemic lockdowns: a review and meta-analysis of Longitudinal Studies and Natural Experiments [Internet]. <https://psyarxiv.com/pqct5><https://psyarxiv.com/pqct5>. 2021. Available from: [psyarxiv.com/pqct5](https://psyarxiv.com/pqct5)
78. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12.
79. Kessler RC, Ruhm CJ, Puac-Polanco V, Hwang IH, Lee S, Petukhova MV, et al. Estimated prevalence of and factors associated with clinically significant anxiety and depression among US adults during the first year of the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2217223.
80. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):141–9.
81. Parsons CE, Purves KL, Skelton M, Peel AJ, Davies MR, Rijdsdijk F, et al. Different trajectories of depression, anxiety and anhedonia symptoms in the first 12 months of the COVID-19 pandemic in a UK longitudinal sample. *Psychol Med*. 2022 Dec 5;1–11.
82. Hyland P, Shevlin M, Murphy J, McBride O, Fox R, Bondjers K, et al. A longitudinal assessment of depression and anxiety in the Republic of Ireland before and during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*. 2021 Jun;300:113905.
83. Shuster A, O'Brien M, Luo Y, Berner LA, Perl O, Heflin M, et al. Emotional adaptation during a crisis: decline in anxiety and depression after the initial weeks of COVID-19 in the United States. *Transl Psychiatry*. 2021 Aug 20;11(1):1–7.
84. Contreras A, Nieto I, Valiente C, Espinosa R, Vazquez C. The Study of Psychopathology from the Network Analysis Perspective: a systematic review.

- Psychother Psychosom. 2019 Mar 19;88(2):71–83.
85. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ, Schmittmann VD, Borsboom D. qgraph: Network visualizations of relationships in psychometric data. *J Stat Softw*. 2012 May 24;48:1–18.
86. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. Estimating psychological networks and their accuracy: a tutorial paper. *Behav Res Methods*. 2018 Feb;50(1):195–212.
87. rlsvoranu AM, Epskamp S. Which estimation method to choose in network psychometrics? Deriving guidelines for applied researchers [Internet]. <https://psyarxiv.com/mbycn> <https://psyarxiv.com/mbycn>. 2021. Available from: [psyarxiv.com/mbycn](https://psyarxiv.com/mbycn)
88. Williams DR, Rast P. Back to the basics: rethinking partial correlation network methodology. *Br J Math Stat Psychol*. 2020 May;73(2):187–212.
89. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. *Biostatistics*. 2008 Jul;9(3):432–41.
90. Robinaugh DJ, Millner AJ, McNally RJ. Identifying highly influential nodes in the complicated grief network. *J Abnorm Psychol*. 2016 Aug;125(6):747–57.
91. Haslbeck JMB, Waldorp LJ. How well do network models predict observations? On the importance of predictability in network models. *Behav Res Methods*. 2018 Apr 1;50(2):853–61.
92. Spiller TR, Levi O, Neria Y, Suarez-Jimenez B, Bar-Haim Y, Lazarov A. On the validity of the centrality hypothesis in cross-sectional between-subject networks of psychopathology. *BMC Med*. 2020 Oct 12;18(1):297.
93. Terluin B, de Boer MR, de Vet HCW. Differences in connection strength between mental symptoms might be explained by differences in variance: reanalysis of network data did not confirm staging. *PLoS One*. 2016 Nov 23;11(11):e0155205.
94. van Borkulo CD. Package “NetworkComparisonTest”: statistical comparison of two networks based on three invariance measures. *Cranio* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 26]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1370572092640243086>
95. Barrat A, Barthélemy M, Pastor-Satorras R, Vespignani A. The architecture of complex weighted networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 16;101(11):3747–52.
96. Anonymous. Bolsonaro and pandemic denial: Some considerations on the leader, anti-intellectualism, and nationalism. *Educ Philosophy Theory*. 2022 May 12;54(6):834–48.
97. Ponce D. The impact of coronavirus in Brazil: politics and the pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Sep;16(9):483.



98. Asmundson GJG, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: What all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord.* 2020 Apr;71:102211.
99. Taylor S, Landry CA, Paluszek MM, Fergus TA, McKay D, Asmundson GJG. COVID stress syndrome: concept, structure, and correlates. *Depress Anxiety.* 2020 Aug;37(8):706–14.
100. Zavlis O, Butter S, Bennett K, Hartman TK, Hyland P, Mason L, et al. How does the COVID-19 pandemic impact on population mental health? A network analysis of COVID influences on depression, anxiety and traumatic stress in the UK population. *Psychol Med.* 2021 Mar 16;1–9.
101. Wang Y, Hu Z, Feng Y, Wilson A, Chen R. Changes in network centrality of psychopathology symptoms between the COVID-19 outbreak and after peak. *Mol Psychiatry.* 2020 Sep 14;25(12):3140–9.
102. Hartung TJ, Fried EI, Mehnert A, Hinz A, Vehling S. Frequency and network analysis of depressive symptoms in patients with cancer compared to the general population. *J Affect Disord.* 2019 Sep 1;256:295–301.
103. Bringmann LF, Elmer T, Epskamp S, Krause RW, Schoch D, Wichers M, et al. What do centrality measures measure in psychological networks? *J Abnorm Psychol.* 2019 Nov;128(8):892–903.
104. Papini S, Rubin M, Telch MJ, Smits JAJ, Hien DA. Pretreatment posttraumatic stress disorder symptom network metrics predict the strength of the association between node change and network change during treatment. *J Trauma Stress.* 2020 Feb;33(1):64–71.
105. Rodebaugh TL, Tonge NA, Piccirillo ML, Fried E, Horenstein A, Morrison AS, et al. Does centrality in a cross-sectional network suggest intervention targets for social anxiety disorder? *J Consult Clin Psychol.* 2018 Oct;86(10):831–44.
106. Haslbeck JMB, Ryan O, Robinaugh DJ, Waldorp LJ, Borsboom D. Modeling psychopathology: from data models to formal theories. *Psychol Methods.* 2022 Dec;27(6):930–57.
107. Fatori D, Suen P, Bacchi P, Afonso L, Klein I, Cavendish BA, et al. Trajectories of common mental disorders symptoms before and during the COVID-19 pandemic: findings from the ELSA-Brasil COVID-19 Mental Health Cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2022 Sep 17. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02365-0>
108. Shevlin M, Butter S, McBride O, Murphy J, Gibson-Miller J, Hartman TK, et al. Refuting the myth of a “tsunami” of mental ill-health in populations affected by COVID-19: evidence that response to the pandemic is heterogeneous, not homogeneous. *Psychol Med.* 2021 Apr 20;1–9.
109. Albano AD. A general linear method for equating with small samples. *J Educ Measurement.* 2015;52(1):55–69.

110. Albano AD. equate: An R Package for Observed-Score Linking and Equating. *J Stat Softw.* 2016 Oct 21;74:1–36.
111. Nagin DS. Group-based modeling of development. Harvard: Harvard University Press; 2009.
112. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109–38.
113. Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
114. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res.* 2011 Mar;20(1):40–9.
115. Kenward MG, Carpenter J. Multiple imputation: current perspectives. *Stat Methods Med Res.* 2007 Jun;16(3):199–218.
116. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: Wiley & Sons, Incorporated, John; 2008.
117. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci.* 2007 Sep;8(3):206–13.
118. de la Torre-Luque A, de la Fuente J, Prina M, Sanchez-Niubo A, Haro JM, Ayuso-Mateos JL. Long-term trajectories of depressive symptoms in old age: Relationships with sociodemographic and health-related factors. *J Affect Disord.* 2019 Mar 1;246:329–37.
119. Iob E, Frank P, Steptoe A, Fancourt D. Levels of severity of depressive symptoms among at-risk groups in the UK during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020 Oct 1;3(10):e2026064.
120. Batterham PJ, Calear AL, McCallum SM, Morse AR, Banfield M, Farrer LM, et al. Trajectories of depression and anxiety symptoms during the COVID-19 pandemic in a representative Australian adult cohort. *Med J Aust.* 2021 Jun;214(10):462–8.
121. Hyland P, Vallières F, Daly M, Butter S, Bentall RP, Fox R, et al. Trajectories of change in internalizing symptoms during the COVID-19 pandemic: A longitudinal population-based study. *J Affect Disord.* 2021 Dec 1;295:1024–31.
122. Rosa L, Godwin HJ, Cortese S, Brandt V. Predictors of longer-term depression trajectories during the COVID-19 pandemic: a longitudinal study in four UK cohorts. *BMJ Ment Health.* 2022 Nov 1;25(4):e3–e3.
123. Schubert KO, Clark SR, Van LK, Collinson JL, Baune BT. Depressive symptom trajectories in late adolescence and early adulthood: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017 May;51(5):477–99.

124. Fukuti P, Uchôa CLM, Mazzoco MF, Corchs F, Kamitsuji CS, Rossi LD, et al. How institutions can protect the mental health and psychosocial well-being of their healthcare workers in the current COVID-19 pandemic. *Clinics*. 2020 Jun 3;75:e1963.
125. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A, Kendrick T, Richards DA, Gilbody S, et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2013 Feb 26;346:f540.
126. McClelland H, Evans JJ, Nowland R, Ferguson E, O'Connor RC. Loneliness as a predictor of suicidal ideation and behaviour: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:880–96.
127. Calati R, Ferrari C, Brittner M, Oasi O, Olié E, Carvalho AF, et al. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: a narrative review of the literature. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:653–67.
128. Antonelli-Salgado T, Monteiro GMC, Marcon G, Roza TH, Zimmerman A, Hoffmann MS, et al. Loneliness, but not social distancing, is associated with the incidence of suicidal ideation during the COVID-19 outbreak: a longitudinal study. *J Affect Disord*. 2021 Jul 1;290:52–60.
129. Wenham C, Smith J, Davies SE, Feng H, Grépin KA, Harman S, et al. Nature Publishing Group UK. 2020 [cited 2023 Nov 23]. Women are most affected by pandemics — lessons from past outbreaks. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-02006-z>
130. Proto E, Quintana-Domeque C. COVID-19 and mental health deterioration by ethnicity and gender in the UK. *PLoS One*. 2021 Jan 6;16(1):e0244419.
131. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 15;157(2):98–112.
132. Gallo LC. The reserve capacity model as a framework for understanding psychosocial factors in health disparities. *Appl Psychol Health Well Being*. 2009 Mar;1(1):62–72.
133. Niemeyer H, Bieda A, Michalak J, Schneider S, Margraf J. Education and mental health: do psychosocial resources matter? *SSM Popul Health*. 2019 Apr;7:100392.
134. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55–64.
135. Wetherall K, Cleare S, McClelland H, Melson AJ, Niedzwiedz CL, O'Carroll RE, et al. Mental health and well-being during the second wave of COVID-19: longitudinal analyses of the UK COVID-19 mental health and Wellbeing study (UK COVID-MH). *BJPsych Open*. 2022 Jun 1;8(4):e103.

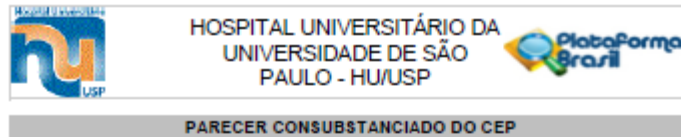
136. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Suicide prevention-risk and protective factors. Atlanta, GA; 2023. [www.cdc.gov/suicide/factors/index.html](http://www.cdc.gov/suicide/factors/index.html). Accessed October 2, 2023.
137. Heisel MJ, Flett GL. Psychological resilience to suicide ideation among older adults. *Clin Gerontol*. 2008 May 30;31(4):51–70.
138. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):914–27.
139. Huang Y, Li L, Gan Y, Wang C, Jiang H, Cao S, et al. Sedentary behaviors and risk of depression: a meta-analysis of prospective studies. *Transl Psychiatry*. 2020 Jan 22;10(1):26.
140. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical activity and incident Depression: a meta-analysis of prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*. 2018 Jul 1;175(7):631–48.
141. Stubbs B, Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Hallgren M, Smith L, et al. Relationship between sedentary behavior and depression: a mediation analysis of influential factors across the lifespan among 42,469 people in low- and middle-income countries. *J Affect Disord*. 2018 Mar 15;229:231–8.
142. Choi KW, Chen CY, Stein MB, Klimentidis YC, Wang MJ, Koenen KC, et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2019 Apr 1;76(4):399–408.
143. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014 Sep;75(9):964–74.
144. Norström T, Rossow I. Alcohol Consumption as a risk factor for suicidal behavior: a systematic review of associations at the individual and at the population level. *Arch Suicide Res*. 2016 Mar 8;20(4):489–506.
145. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Alcohol & substance misuse. Workplace Health Strategies by Condition. Retrieved [10/20/2023], from <https://www.cdc.gov/workplacehealthpromotion/health-strategies/alcohol-substance-misuse/index.html>&#8203.
146. Ledden S, Moran P, Osborn D, Pitman A. Alcohol use and its association with suicide attempt, suicidal thoughts and non-suicidal self-harm in two successive, nationally representative English household samples. *BJPsych Open*. 2022 Nov;8(6):e192.
147. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Oct 24;5(1):74.
148. Pan KY, Kok AAL, Eikelenboom M, Horsfall M, Jörg F, Luteijn RA, et al. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without

- depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: a longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):121–9.
149. Delgadillo J, Budimir S, Barkham M, Humer E, Pieh C, Probst T. A Bayesian network analysis of psychosocial risk and protective factors for suicidal ideation. *Front Public Health*. 2023 Mar 1;11:1010264.
150. Fischer IC, Nichter B, Na PJ, Norman SB, Krystal JH, Pietrzak RH. Longitudinal trends in suicidal thoughts and behaviors among US Military Veterans During the COVID-19 pandemic. *JAMA Psychiatry*. 2023 Jun 1;80(6):577–84.
151. Thompson R, Proctor LJ, English DJ, Dubowitz H, Narasimhan S, Everson MD. Suicidal ideation in adolescence: examining the role of recent adverse experiences. *J Adolesc*. 2012 Feb;35(1):175–86.
152. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998 May;14(4):245–58.
153. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Borges G, Haro JM, Chiu WT, Hwang I, et al. Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *Br J Psychiatry*. 2010 Jul;197(1):20–7.
154. Sachs-Ericsson NJ, Rushing NC, Stanley IH, Sheffler J. In my end is my beginning: developmental trajectories of adverse childhood experiences to late-life suicide. *Aging Ment Health*. 2016;20(2):139–65.
155. Conwell Y, Duberstein PR, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 1;52(3):193–204.
156. Petruccelli K, Davis J, Berman T. Adverse childhood experiences and associated health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Negl*. 2019 Nov;97:104127.
157. Golm D, Maughan B, Barker ED, Hill J, Kennedy M, Knights N, et al. Why does early childhood deprivation increase the risk for depression and anxiety in adulthood? A developmental cascade model. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020 Sep;61(9):1043–53.
158. Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012 Jan;129(1):e232–46.
159. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):837–41.

160. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol.* 1997;48:191–214.
161. Evandrou M, Falkingham J, Qin M, Vlachantoni A. Changing living arrangements and stress during Covid-19 lockdown: evidence from four birth cohorts in the UK. *SSM Popul Health.* 2021 Mar;13:100761.

## ANEXOS

### ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa



#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Impacto na saúde mental da pandemia do novo coronavírus (COVID-19) nos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) do Estado de São Paulo

**Pesquisador:** Paulo Andrade Lotufo

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 30866220.0.0000.0076

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.645.542

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se da segunda emenda ao trabalho, solicitando sua extensão até 2027, frente aos resultados de grande interesse.

#### Objetivo da Pesquisa:

Manteve-se o mesmo, apenas solicitada extensão do mesmo até 2027.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Permanecem praticamente idênticos.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda solicitada pelo pesquisador não acarretou numa mudança substancial na pesquisa, assim mantemos as considerações emitidas na primeira análise do projeto.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O T.C.L.E. está em conformidade com a resolução 466/12 e suas modificadoras, estando com linguagem acessível.

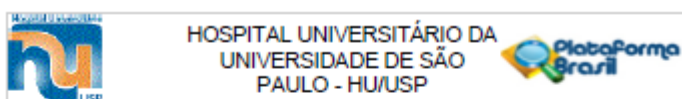
#### Recomendações:

Não existem recomendações para o projeto em tela.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontradas nem pendências ou inadequações neste projeto.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2588  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-000  
UF: SP Município: SÃO PAULO  
Telefone: (11)3091-3487 E-mail: cep@hu.usp.br



Continuação do Parecer: 0.045.542

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BASICAS_228382_5_E2.pdf	06/02/2024 10:23:19		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	carta_emenda_Pedro_Starzynski.pdf	30/08/2022 11:56:30	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Outros	AnuenciaRespLegal_Pesquisa_covid.pdf	18/04/2020 18:50:54	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Outros	Cadastro_Protocolo_Pesquisa_covid.pdf	18/04/2020 18:49:19	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Declaração de concordância	carta_anuencia_area_de_pesquisa.pdf	18/04/2020 18:48:46	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Outros	Anuencia_Camara_Pesquisa_covid.pdf	18/04/2020 18:48:27	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tgle.pdf	18/04/2020 18:43:01	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_eisa_covid.pdf	18/04/2020 18:42:38	Paulo Andrade Lotufo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	18/04/2020 18:41:30	Paulo Andrade Lotufo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 09 de Fevereiro de 2024

Assinado por:  
Maurilio Beckler  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2558  
Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000



## ANEXO B – Artigo da tese

Trends Psychiatry Psychother - Journal Article Pre-Proof (as accepted)

Page 1 of 22

# Trends

in Psychiatry and Psychotherapy

**JOURNAL ARTICLE PRE-PROOF**  
**(as accepted)**

Original Article

**Incidence of Suicidal Ideation in a Civil Servants Cohort During the COVID-19 Pandemic in Brazil: Insights from the ELSA-Brasil Study**

Pedro Bacchi, Paulo Suen, Daniel Fatori, Laís B. Razza, Leonardo Afonso, Izio Klein, Beatriz Cavendish, Marina L. Moreno, Itamar S. Santos, Isabela Benseñor, Paulo Lotufo, André R. Brunoni

<http://doi.org/10.47626/2237-6089-2023-0701>

Original submitted Date: 11-Jul-2023

Accepted Date: 22-Nov-2023

This is a preliminary, unedited version of a manuscript that has been accepted for publication in Trends in Psychiatry and Psychotherapy. As a service to our readers, we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will still undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in final form on the SciELO database ([www.scielo.br/trends](http://www.scielo.br/trends)). The final version may present slight differences in relation to the present version.

Trends Psychiatry Psychother - Pre-Proof - <http://doi.org/10.47626/2237-6089-2023-0701>

**Incidence of Suicidal Ideation in a Civil Servants Cohort During the COVID-19  
Pandemic in Brazil: Insights from the ELSA-Brazil Study**

Pedro Bacchi<sup>1</sup>, Paulo Suen<sup>1,2</sup>, Daniel Fatori<sup>2</sup>, Lais B. Razza<sup>1,4</sup>, Leonardo Afonso<sup>1</sup>,  
Izio Klein<sup>1</sup>, Beatriz Cavendish<sup>1</sup>, Marina L. Moreno<sup>2,3,4</sup>, Itamar S. Santos<sup>2,3,4</sup>, Isabela  
Benseñor<sup>2,3,4</sup>, Paulo Lotufo<sup>2,3,4</sup>, André R. Brunoni<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento e Instituto de Psiquiatria & Laboratory of Neurosciences (LIM-27),  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup> Centro de Pesquisas Clínicas e Epidemiológicas, Hospital Universitário,  
Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

<sup>4</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São  
Paulo, São Paulo, Brazil;

**Corresponding Author:**

Pedro Starzynski Bacchi

Telephone number: +5511982989763

E-mail: [pedrobacchi@gmail.com](mailto:pedrobacchi@gmail.com)

Postal Address: R. Oliveira Dias, 330 - Jardim Paulista - São Paulo - SP, 01433-030,  
Brazil