UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
CURSO DE BACHARELADO EM ENFERMAGEM

GABRIELA DE ALENCAR VEIGA

MARCADORES BIOLÓGICOS DO LUTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL
2019

MARCADORES BIOLÓGICOS DO LUTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem pela Universidade de Brasília, sob orientação da Profª Drª Enfª Daniella Soares dos Santos.

BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL

2019

TERMO DE APROVAÇÃO

MARCADORES BIOLÓGICOS DO LUTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde como requisito para obtenção do grau de Bacharel de Enfermagem pela Universidade de Brasília. Aprovado pela seguinte Comissão Examinadora:

_____

Profª Drª Mônica Chiodi Toscano de Campos (Presidente da Banca)
Departamento de Enfermagem/Universidade de Brasília

_____

Profª Drª Consuelo Medeiros Rodrigues de Lima (Membro Efetivo)
Departamento de Biologia Celular/Instituto de Biologia/Universidade de Brasília

_____

Profª Drª Graziela Furtado Scarpelli Ferreira (Membro Efetivo)
Departamento de Psicologia/ Instituto de Educação Superior de Brasília

_____

Prof. Dr. Enf. Pedro Sadi Monteiro (Membro Suplente)
Departamento de Enfermagem/Universidade de Brasília

Normatização adotada

O presente trabalho adotou as recomendações estabelecidas pela Revista Contexto & Saúde para formatação, em consonância as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas para Informação e Documentação.

Dedicatória

Dedico aos meus pais e ao meu avô, Dr.ª Cristiana Maria de Alencar Veiga, Dr. Celso Fernando de Oliveira Veiga e Dr. Amílcar Peres Veiga, a minha produção científica de conclusão de curso. Carrego no coração o orgulho de ser filha de dois guerreiros e levo na alma, o profundo orgulho em ser neta do médico mais humano, atencioso e cuidadoso que tive a honra de conhecer. Eu trilhei meus passos focada em honrar cada segundo de dedicação e carinho que os senhores dedicaram aos meus irmãos e eu. Vê-los sempre estudando, sempre lendo, sempre buscando aprender foi um grande incentivo para que eu construísse minha carreira profissional pautada na ciência, no estudo e no compromisso com a ética. Os filhos buscam nos pais o exemplo e a inspiração para tomar decisões na vida, não me via advogada, como minha mãe, e não me via veterinária, como meu pai, e vocês me apoiaram ainda assim. Quando fui aprovada, em primeiro lugar, no vestibular da Universidade de Brasília para cursar Enfermagem, recebi todo apoio e incentivo para mergulhar nesse universo desconhecido há 600 quilômetros de casa.
"É claro que você vai conseguir, você é minha filha."
Apesar da distância, nunca estive sozinha.
Todo o amor do mundo, todas as bençãos de Deus, toda a minha vida por vocês.
Hoje sou Enfermeira Gabriela de Alencar Veiga, mas para vocês, serei eternamente Bibi.

Agradecimentos

Às professoras e aos professores do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e aos demais mestres que tive a honra de ser aluna, o meu profundo e imensurável obrigada.

Aos amigos que a Universidade de Brasília me presenteou, às amigas de Barreiras que embarcaram comigo nessa jornada tão longe de casa, eu tenho tanto orgulho de vocês, muito obrigada.

Aos pacientes que me permitiram aprender, estudar, evoluir e prescrever cuidados no momento mais vulnerável da existência humana. Obrigada pela confiança, pelo aperto de mão, pelo sorriso de despedida e pelas lembranças que levarei para sempre comigo.

Aos preceptores e colegas, Enfermeiras, Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e do Hospital Universitário de Brasília, muito obrigada pelo acolhimento e ensinamentos da prática do cuidado.

“Na vida não existe nada a temer, mas a entender.”.

Marie Curie

“Primeiro, as cores. Depois, humanos. Em geral, é assim que vejo as coisas. Ou, pelo menos, é o que tento. Eis um pequeno fato. Você vai morrer. Com absoluta sinceridade, tento ser otimista a respeito de todo esse assunto, embora a maioria das pessoas sinta-se impedida de acreditar em mim, sejam quais foram meus protestos. Por favor, confie em mim.”.

A Morte.

A Menina que Roubada Livros, Marcus Zusak (2006).

MARCADORES BIOLÓGICOS DO LUTO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Gabriela de Alencar Veiga[1]

Daniella Soares dos Santos[2]

RESUMO

O luto faz parte da experiência da vida, o luto complicado não. O interesse em investigar a existência de biomarcadores para o luto foi construído ao longo da graduação de Enfermagem. Esta revisão sistemática da literatura foi norteada pela questão: "Quais são os biomarcadores identificados na literatura para o diagnóstico do Luto Complicado?" A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, IBECS, MedLine, Lilacs, Biblioteca Cochcrane e SciELO, utilizando-se os descritores *complicated grief* e suas traduções para o português e espanhol, respectivamente, luto complicado e *duelo complicado.* Foram localizadas 392 publicações, sendo a amostra final composta por seis artigos originais publicados entre 2009 e 2019 e quatro artigos da busca na lista de referência. Os marcadores bioquímicos identificados estiveram correlacionados a alterações na quantidade de cortisol, epinefrina, norepinefrina, dopamina, interleucinas-6, ocitocina, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, plaquetas, Fator Antígeno Von Willebrand e Fator VIII. Além disso, os estudos apontaram alterações na atividade do córtex cingulado anterior, na transcrição do linfócito B, interferon tipo 1 e *natural killers.* As autoras ressaltam a necessidade de mais estudos para a elucidação de como esses marcadores agem sobre o afeto, cognição e comportamento das pessoas com o diagnóstico.

Palavras-chave: Luto complicado, biomarcadores, psiconeuroimunologia, enfermagem.

1 Graduanda do curso de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. gabrielaveiga@hotmail.com.br

2 Professora Adjunta do Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, com Doutorado em Enfermagem. monicachiodi@unb.br

BIOMARKERS OF COMPLICATED GRIEF: A SYSTEMATIC REVIEW

Gabriela de Alencar Veiga[1]

Daniella Soares dos Santos[2]

ABSTRACT

Grief is part of life's experience, complicated grief does not. The interest in investigating the existence of biomarkers for grief has built throughout the undergraduate Nursing. This systematic literature review has guided by the question: "What are the biomarkers used in the literature for the diagnosis of Complicated Grief?". The sample was composed after access to PubMed, IBECS, MedLine, Lilacs, Cochcrane Library and SciELO databases. The descriptors used was complicated grief and their translations into Portuguese and Spanish, respectively, *luto complicado* and *duelo complicado*. Three hundred ninety two publications were found, with a final sample consisting of six original articles published between 2009 and 2019 and four articles from the reference's list. Biochemical markers correlate with changes in the amount of cortisol, epinephrine, norepinephrine, dopamine, interleukins-6, oxytocin, neutrophils, monocytes, eosinophils, platelets, von Willebrand Antigen Factor and Factor VIII. In addition, studies have shown changes in anterior cingulate cortex activity, B lymphocyte transcription, type 1 interferon, and natural killers. The authors emphasize the need for further studies to elucidate such markers related to affection, knowledge and behavior of people with diagnosis.

Keywords: complicated grief, biomarkers, psichoneuroimmunology, nursing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de busca da revisão..... **p. 18**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Auto aplicação da ferramenta ROBIS para avaliação do risco geral de viés na revisão. **p.30**

Quadro 2. Características definidoras do diagnóstico. **p.32**

Quadro 3. Instrumentos e inquéritos. **p.33**

Quadro 4. Obras filtradas pelo algoritmo de busca. **p.35**

LISTA DE ABREVIATURAS

Luto complicado	LC
Universidade de Brasília	UnB

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... **p. 14**
2. METODOLOGIA..... **p. 18**
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... **p. 20**
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... **p. 25**
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... **p. 26**
7. APÊNDICE..... **p. 29**

1. INTRODUÇÃO

Somos seres interessados nas causas do comportamento humano pois delas vêm a possibilidade de prever eventos, controlar comportamentos e manipulá-los (SKINNER, 2003). Buscando ordenar a construção do pensamento da presente obra, elucidando os conceitos que comungam para o entendimento do processo de como o ser humano sente e vive bioquimicamente o pesar complicado - aqui chamado de luto complicado por ser o termo mais referenciado na literatura – são necessárias as definições dos conceitos: comportamento, luto, luto complicado, biomarcadores e psiconeuroimunologia.

Comportamento é algo enormemente complexo, como uma matéria anômala (porque previsões ao seu respeito podem alterá-lo), proveniente de um organismo (produto de um processo genético) que se comporta (SKINNER, 2003). É uma entidade enlaçada com a emoção, que vem a ser determinada como um elo médio entre respostas induzidas por qualquer classe de operações e o evento externo anterior qualquer, resultante da interação do homem com o meio que provoque sensações, sentimentos (SKINNER, 2003), como a morte de um ente querido, por exemplo.

O fato é que a literatura afirma a existência de um elo médio para a conexão de três esferas: comportamento, emoção e evento externo anterior (SKINNER, 2003). Os elos podem ser tanto psíquicos quanto fisiológicos e esses são responsáveis pela reação ao estímulo da situação por parte do indivíduo.

Quando psíquico, o elo é construído pela circunstância externa que faz com que o indivíduo se sinta emocional e que tal sentimento leve a expressão de ação apropriada, como por exemplo, uma intensa dor emocional, a recordação frequente do ente falecido, a dificuldade de aceitação do processo de morte, raiva, ansiedade, depressão, ideação suicida, sensação de vazio na vida, entre outros (GHESQUIERE *et al.*, 2013; MIYAJIMA *et al.*, 2014).

Quando fisiológico, o elo é resultado das mudanças fisiológicas do corpo ao "sentir" a emoção, podendo ser representado pelo indivíduo por intermédio de ações como corar, empalidecer, chorar (SKINNER, 2003), ou sintomas como piora do estado geral de saúde do indivíduo, perda de peso, alterações nos níveis pressóricos e na frequência cardíaca (SHEAR et al., 2013).

A natureza do **luto** apresenta três faces: uma reação natural humana, uma desordem psiquiátrica e um processo de doença. A reação natural humana é a face mais útil para o entendimento do significado e da origem do luto: é uma característica universal da existência humana e a sua vivência e intensidade variam de cultura a cultura (ARCHER, 1999).

Inevitavelmente, em algum momento da vida, alguém perderá uma pessoa significativa,

pessoas morrem todos os dias, deixando parentes e amigos no enfrentamento de uma das mais dolorosas experiências da vida (BUI *et al.,* 2015). Sua intensidade pode durar semanas e até meses, no entanto, boa parte dos indivíduos dão continuidade à vida e superam o evento (BUI *et al.,* 2015), porém, cerca de 3% da população mundial é afetada pela variante mais intensa do luto, sua versão "complicada" (KERSTING, *et al.,* 2011).

Chegou a ser dito que o luto por si só não era e nunca seria classificado como desordem psiquiátrica específica (ARCHER, 1999), que permaneceria como reação natural e esperada à perda de um ente querido (DELALIBERA *et al.*, 2015), inevitável e inerente à condição dos seres vivos. Argumentos apontavam que experiências traumáticas (ARCHER, 1999) e reações a longo prazo ao luto (GHESQUIERE *et al.*, 2013) poderiam ser amparadas pelas demais classificações diagnósticas da psiquiatria já conhecidas como, por exemplo, a desordem de estresse pós-traumático, depressão e crise de ansiedade.

Ainda na década de 1990, pairava a ideia de que talvez existisse alguma relação entre o aumento da morbidade e mortalidade com o fato de as pessoas estarem enlutadas, podendo indicar o luto como uma doença (PRIGERSON *et al.*, 1999).

Hoje, a literatura reconhece o **luto complicado**, a **depressão**, a **síndrome do estresse pós-traumático** e a **ansiedade**, como classificações relacionadas, porém independentes (PAPA *et al.,* 2014), com diagnósticos distintos (TSUTSUI *et al.,* 2014; WENN *et al.*, 2019; ZISOOK *et al.,*2014; HERBERMAN *et al.,* 2014) que requerem tratamentos específicos (HOROWITZ *et al.,* 1997; SHEAR *et al.,* 2013), passíveis de serem identificadas e diferenciadas com instrumentos de triagem validados e específicos[1].

Os termos **luto complicado**, **luto patológico** e **luto traumático** foram inseridos, ainda na década de 1990, para justificar um tipo de luto que não reduzia com o passar do tempo, que ia além da taxonomia, que, apesar de apresentar sintomas comuns às conhecidas desordens psiquiátricas, era algo que necessitava de intervenção apropriada, de diagnóstico próprio (PRIGERSON *et al.*, 1999).

O **transtorno persistente relacionado ao luto** expressa uma condição clínica pode resultar em profundos danos psicológicos (DSM-V, 2013). É caracterizado quando o processo de luto persiste ao longo dos meses mantendo o indivíduo em estado de pesar constante (JORDAN E LITZ, 2014). Foi recentemente incluído o código de diagnóstico correspondente ao luto complicado no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V, 2013)

[1] Quadro 3. Inquéritos e instrumentos.

– V.

Da mesma forma e sob a ótica da Enfermagem, são apresentados dois diagnósticos reais e um diagnóstico de risco para o luto: pesar, pesar complicado e risco de pesar complicado (NANDA, 2018).

O estudo do diagnóstico **Pesar,** entende-se aqui luto, foi iniciado na década de 1980, com revisões em 1996, 2006 e 2017, considerado nível 2,1 de evidência, é definido por processo normal e complexo que inclui respostas e comportamentos emocionais, físicos, espirituais, sociais e intelectuais, por meio dos quais indivíduos incorporam uma perda real, antecipada ou percebida a suas vidas diárias (NANDA, 2018). Não há fatores relacionados definidos e o referido diagnóstico está em vias de ser retirado da taxonomia na edição 2021-2023.

Quanto ao **Pesar Complicado**, que é sinônimo do luto complicado já citado, caracteriza um distúrbio que ocorre após a morte de pessoa significativa quando o mecanismo de superação não é mobilizado e a experiência de sofrimento falha em atender às expectativas normais e manifesta-se como prejuízo funcional (NANDA, 2018). Está relacionado a apoio social insuficiente, transtorno emocional, população de risco e morte de pessoa significativa (NANDA, 2018).

Por fim, o diagnóstico de **Risco de Pesar Complicado** configura a susceptibilidade ao distúrbio (NANDA, 2018).

O conceito de **psiconeuroimunologia** determina a área da ciência que estuda as relações e interações do sistema nervoso central para com o sistema imune (ARDER, 1981). Seguindo essa linha, fatores psicossociais, como comportamento, separação, depressão e estresse, poderiam influenciar alterações nas medidas de reatividade do sistema imune, no estado de saúde, em alguns casos, até suprimindo ou melhorando a reação imunitária (ARDER e COHEN, 1991).

Mudanças endócrinas e imunológicas que implicam em modulações para o estado geral de saúde e indicam que, aparentemente, perder um ente querido coloca o indivíduo em grande risco de saúde (ARDER E COHEN, 1991) como, por exemplo, risco de câncer e doenças cardíacas (MIYAJIMA *et al.,* 2014), redução na produção de superóxidos no interior dos neutrófilos e consequente diminuição da capacidade fagocitária (KHANFER *et al.*, 2011), alterações na produção de cortisol e níveis de estresse a que o organismo fica exposto (MIYAJIMA *et al.,* 2014; HOLLAND *et al.*, 2014), alterações neuroendócrinas e do sistema imune em consequência da liberação de catecolaminas (SHEAR *et al.*, 2013; O'CONNOR *et al.*, 2013), redução na carga de proliferação de linfócitos B e consequente redução da resposta imune (ARDER E COHEN, 1991; O'CONNOR *et al*. 2014).

Biomarcadores são indicativos do estado de determinado organismo, são passíveis de mensuração e podem contribuir no entendimento de condições clínicas e sintomas para a identificação do estado de saúde e/ou doença (STRIMBU E TAVEL, 2010). Seu conceito apresenta uma característica quantitativa que pode atuar como um indicador de processos biológicos normais ou patogênicos. (STRIMBU E TAVEL, 2010). Qualquer substância, estrutura ou processo, ou produto do seu metabolismo, ou consequência desses que possa indicar a incidência de um evento biológico, é um biomarcador (STRIMBU E TAVEL, 2010).

O século XX trouxe grandes avanços nos estudos da tanatologia, luto e luto complicado e a Enfermagem está intimamente relacionada ao cuidado do sofrimento e do pesar humano tendo seus próprios diagnósticos e prescrições (NANDA, 2018). A questão norteadora deste estudo foi "Há biomarcadores para o diagnóstico do Luto Complicado?"

Foi estimado, portanto, encontrar tais biomarcadores, conhecer seus princípios bioquímicos e imunológicos, valores de referência, avanços clínicos desenvolvidos nos últimos anos e apresentar, resumidamente, as evidências que podem corroborar para com as práticas avançadas de Enfermagem frente ao cuidado do luto.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura que foi realizada por meio de uma ampla busca de artigos científicos publicados em bases de dados *online* conforme o raciocínio lógico apresentado:

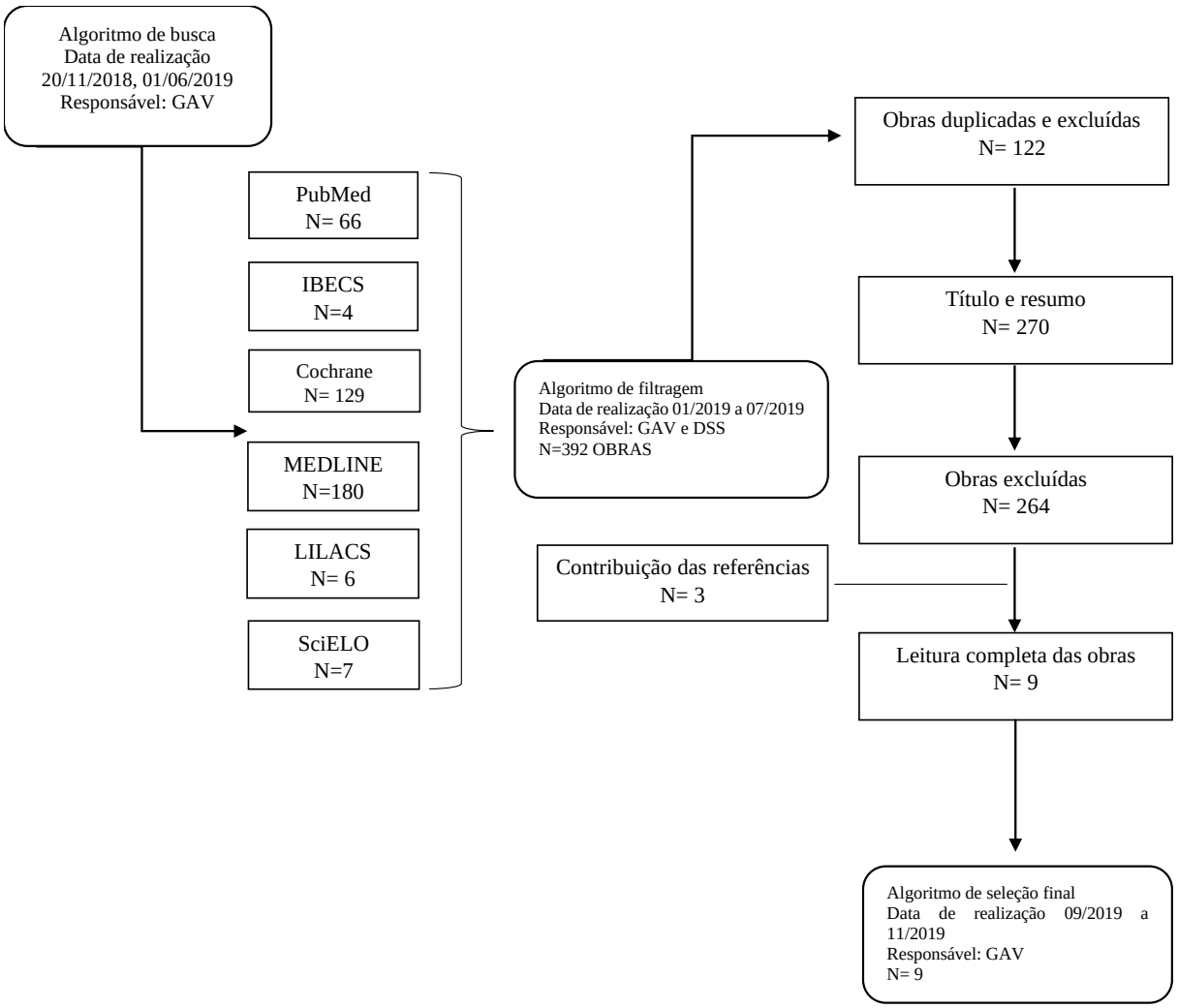

Figura 1. Algoritmo de busca da revisão. Autoria própria

A primeira etapa da revisão compreendeu a busca por artigos científicos nas Bases de Dados MedLine, PubMed, IBECS, Lilacs, Biblioteca Cochcrane e SciELO, utilizando-se os descritores "*complicated grief"* e suas traduções "luto complicado*"* e "*duelo complicado"*. Além da variação "*prolonged grief disorder*", "pesar complicado" a fim de tornar a busca mais sensível (Brasil, 2012).

Com o objetivo de avaliar o risco de viés geral das publicações, foi aplicada a ferramenta *Risk of Bias in Systematic* Reviews – ROBIS (BRASIL, 2017). A execução da ROBIS qualifica o risco de viés em baixo, alto ou incerto, conforme apresentado no Quadro 2.

Foram incluídas todas as obras completas indexadas em bases de dados, nos idiomas

inglês, português e/ou espanhol, de livre acesso ao público, com data de publicação entre os anos de 2009 – 2019. E, visando expandir o alcance da presente revisão, também foi empenhada a estratégia adicional de busca manual em citações e referências dos artigos filtrados.

Conforme estabelecido no algoritmo, foram excluídas as publicações que estavam em duplicidade; as que abordavam, exclusivamente, o aspecto psicológico do luto; as que tratavam apenas da validação de instrumentos; os que traziam opções de terapias e tratamentos para luto complicado sem abordar ou identificar algum biomarcador; revisões da literatura, sistemáticas e metanálise; pesquisas sem resumo disponível e; todas que cobravam taxa para acesso.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, 392 títulos e resumos foram encontrados. Desses, 122 obras foram excluídas por serem duplicatas e 270 títulos e resumos foram lidos pelas autoras. Nessa pré-seleção, 264 obras foram excluídas pelos seguintes critérios: (1) Abordagem exclusiva do aspecto psicológico do luto; (2) Validação de instrumentos; (3) Terapias e tratamentos para luto complicado, seja farmacológico, seja psicológico; (4) Revisões da literatura, sistemáticas e metanálise e; (5) Pesquisas sem resumo disponível. Com a estratégia de leitura das referências foram adicionadas à amostra 3 artigos. Portanto, nove obras filtradas no algoritmo de busca e foram lidas na íntegra.

Foram alcançados, estudos clínicos, prospectivos, transversais, comparativos e com grupo controle. A somatória dos participantes dos estudos filtrados foi de 3.006 pessoas, sendo que 51, 96 % eram mulheres. Nenhum estudo adotou em sua amostra pessoas com menos de 18 anos, no entanto 7 dos 9 estuo contaram com faixa etária média de 65,47 anos. As pesquisas foram realizadas em: Los Angeles, Estados Unidos(O'CONNOR *et al*, 2015); São Francisco, Estados Unidos (HOLLAND *et al*, 2014); Santa Mônica, Estados Unidos (O'CONNOR *et al*, 2012); Sydney, Austrália (BUCKLEY, et al, 2011); Birmingham, Reino Unido (KHANFER, *et al,* 2011), não houve representatividade de pesquisas brasileiras na amostra.

A origem do luto estudado foi, em grande parte, proveniente de perdas maritais ou de relacionamentos filiais. O luto complicado é passível de ser diferenciado, com o auxílio de instrumentos validados (ICG, TGI-SR, BGQ, UGRS), de outras desordens de cunho psíquico como ansiedade (HADS, ASI-16, ASA-27, ASI, DASS-21), depressão (CES-D, *The beck depression inventory II,*), crise de pânico (PDSS-SR), estresse (PSS) e transtorno de estresse pós-traumático(PTSD-*check list-5*).

Os critérios de inclusão não constavam em todas as obras, porém os critérios de exclusão compartilharam o raciocínio: risco de autoextermínio, abuso de substâncias psicoativas, álcool, tabaco, histórico de psicose, desordem bipolar, desordem depressiva, desordem de ansiedade, uso de medicação psicotrópica após morte de ente querido.

As limitações dos estudos, de acordo com seus autores, foram: o desenho transversal da maioria dos artigos selecionados que não permite o exame de estabilidade dos fatores ao longo do tempo (BRASIL, 2012); o tamanho da amostra reduzido que aumenta o risco de viés e a necessidade de replicar o estudo com uma amostra significativa.

O luto faz parte da experiência da vida, o luto complicado não. Vivenciar a morte de um ente querido é inevitável, perdemos pessoas que amamos para doenças, desastres, acidentes, guerras, homicídios ou suicídio; a morte é consequência da vida e pode provocar grande

sofrimento mental e, algumas vezes, a profundas mudanças no estilo de vida e na saúde. (NAKAJIMA, 2018).

Visto que a morte é um processo inerente à condição dos seres vivos, pessoas a vivenciam e, normalmente, dão continuidade ao processo de viver, no entanto, alguns casos provocam danos tão profundos e estressantes que sua má adaptação pode se tornar um gatilho para respostas patológicas que conduzem ao luto complicado (NAKAJIMA, 2018; ZISOOK *et al.*, 2014).

A perda desencadeia mecanismos de cascatas homeostáticas para auxiliar o indivíduo na recuperação do estado geral de saúde. Quando a recuperação não é ativada, o mecanismo de adaptação atua no estado patológico do pesar (ZISOOK *et al.*, 2014).

A busca pela evidência de fatores biológicos modulados ou moduladores do luto, apresenta:

O cortisol

Vivências de situações estressantes, como a perda de uma pessoa significativa, configuram estímulos ao eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que comumente resultam no aumento dos níveis de cortisol (HOLLAND *et al.*, 2014). O cortisol tem sido apontado na literatura como um biomarcador de caráter não-invasivo para níveis de estresse (KOBAYASHI e MIYAZAKI, 2015).

Seja para níveis além ou aquém do basal, o cortisol, quando alterado, pode provocar efeitos negativos na memória, emoções e motivação podendo aumentar o risco de morbimortalidade (STAFFORD *et al.*, 2013).

É entendido como padrão de normalidade para o metabolismo do cortisol em humanos, um pico matutino seguido pela diminuição progressiva ao longo do dia (ABBAS, 2015; KOBAYASHI e MIYAZAKI, 2015). Valores reduzidos pela manhã e sua sustentação ao longo do dia pode ser um indicativo de desregulação.

No entanto, nessa revisão, não foi possível adotar um valor de referência para o cortisol, da mesma forma que não foi possível comparar as dosagens dos estudos que adotaram o cortisol como biomarcador pois esses utilizaram de métodos distintos de coleta, análise e cálculo. Configurando, desta forma, um impedimento para análises mais profundas.

Foi evidenciado, em um estudo transversal (n=56), que idosos enlutados apresentam mais níveis alterados de cortisol salivar dosado em amostras de saliva do que o grupo de idosos não-enlutados (HOLLAND *et al.*, 2014). O estudou contou com a comparação de grupos distintos: depressivos não-enlutados; depressivos enlutados com alto grau de luto complicado e; depressivos enlutados com luto. A análise resultou em uma curva descendente acentuada onde os três grupos iniciaram o ciclo circadiano como valores abaixo, indicando que luto

complicado ou não, a vivência da perda já provoca alterações no metabolismo do cortisol. (HOLLAND *et al.*, 2014; PÉREZ *et al.*, 2017).

Um estudo transversal com amostra (n=24) composta apenas por mulheres enlutadas que perderam pessoa significativa do sexo feminino para o câncer de mama quantificou, por três dias, o cortisol salivar em quatro momentos distintos: ao acordar, 45 minutos, 4 e 9 horas após (O'CONNOR *et al.,* 2012). A amostra de saliva foi congelada à -70ºc e foram analisadas com o método imunoensaio enzimático (ELISA) e evidenciou que o grupo com luto complicado apresentou valor reduzido de cortisol ao acordar – quando deveria ser um pico – e níveis mais elevados após 4 horas – quando deveria ocorrer a redução gradual (O'CONNOR *et al.,* 2012). Observa-se aqui, uma inversão do esperado para o metabolismo do cortisol nos indivíduos com luto complicado. Entretanto, a desregulação não é exclusivamente relacionada à presença do luto complicado (HOLLAND *et al.*, 2014).

As catecolaminas

A epinefrina, a norepinefrina e a dopamina são neurotransmissores que influenciam, dentre outras coisas, as funções cardíacas, a reação imediata de luta e fuga, assim como funções de aprendizado e emoções (ABBAS, 2015).

Um estudo comparativo realizado entre amostra com luto complicado e grupo controle evidenciou aumento da atividade de genes envolvidos na ligação ao receptor de dopamina na amostra enlutada (O'CONNOR *et al.*, 2015) e, sabe-se que a dopamina atua nessas funções (ABBAS, 2015).

Um estudo prospectivo foi realizado em paralelo ao ensaio clínico aleatorizado que está em atividade, buscou na amostra composta por 16 pessoas a identificação de biomarcadores no sangue. Esse estudo tem acompanhado um tratamento para luto complicado com a técnica de terapia interpessoal, no entanto não há informações adicionais do tratamento além da redução do *score* no instrumento validado para luto complicado. A busca por medidas neuroendócrinas contou com dois momentos de mensuração, pré e pós tratamento, dupla testagem do sangue com o método (ELISA) e, a análise paramétrica para concluir dosagem alterada das catecolaminas: epinefrina, norepinefrina e dopamina (O'CONNOR *et al.*, 2013).

Os achados apontam que os participantes com altos níveis de **epinefrina** do pré-tratamento apresentaram os maiores índices de **sintomas de luto complicado** após-tratamento, ao contrário de norepinefrina e dopamina que não apresentaram diferenças (O'CONNOR *et al.*, 2013). Desta forma, sugeriram que a epinefrina elevada pode modular, clinicamente, a psicofisiologia do luto complicado.

Linfócito B e interleucina-6

Há indícios que o luto complicado pode inferir na diminuição produção de linfócitos B (O'CONNOR *et al.*, 2015). Isso significa dizer que: a vivência do luto pode ser associada à alterações sistêmicas na expressão gênica de leucócitos (redução) e, consequentemente, ao aumento do risco de saúde, no entanto, há relatos de que foram encontrados indícios do aumento da atividade de expressão gênica envolvida na resposta imune contra diversos patógenos (O'CONNOR *et al.*, 2015).

A observação de outros biomarcadores mais sensíveis à vivência ao luto são necessários para esclarecer essa temática. Sabe-se pouco sobre a transcrição de genes em células do sistema imune em indivíduos enlutados e em um estudo com amostra composta por idosos (n=63), 36 recém viúvos e o restante grupo controle, foi evidenciado que vivenciar o luto provoca modulação na expressão gênica relacionada à resposta imune (O'CONNOR *et al.*, 2015).

As interleucinas são proteínas que auxiliam a resposta imune. Elas são produzidas por macrófagos ativos e linfócitos T que atuam na resposta inflamatória aguda e estimulam o crescimento dos linfócitos B (ABBAS, 2015). Em comparação com grupo de controle não enlutado, uma amostra com luto complicado apresentou níveis elevados de interleucina-6 (ZISOOK *et al.*, 2014; COHEN *et al.*, 2015).

A atividade do córtex cingulado anterior, o luto e a ressonância magnética

Com o auxílio de ressonâncias magnéticas, foi possível averiguar a atividade cerebral de indivíduos enlutados durante a regulação emocional após estímulos com palavras relacionadas ao luto (ARIZMENDI *et al*., 2016).

Sabe-se que o córtex cingulado anterior está localizado na região pré-frontal do cérebro humano (TANK e GEST, 2008) e é uma importante estrutura que está diretamente relacionada ao desempenho de atividade como regulações emocionais, de dor, atenção, tomada de decisões e detecção de erros.

Um estudo comparativo composto por amostra diagnosticada com luto complicado (n=28) não apresentou a mesma intensidade de recrutamento da região pré-frontal e dorsal do córtex cingulado anterior que foi observada nos grupos de controle não-enlutado e enlutados sem luto complicado (ARIZMENDI *et al*., 2016).

Isso nos leva a considerar o luto complicado como uma possível consequência da incapacidade de recrutar regiões cerebrais necessárias para a resolução de questões emocionais. Pode ser que a atividade reduzida da região pré-frontal explique a manutenção, por meses, de sintomas como: memórias dolorosas persistentes; não aceitação de uma morte; preocupação com pensamentos sobre a pessoa falecida; procura por uma pessoa falecida; ruminação mental (NANDA, 2018), entre outros.

As *natural killers*

Estudos apontam que independente do luto ser complicado ou não, as *natural killers* sofrem redução na sua expressão (O'CONNOR *et al.*, 2015).

Hemocomponentes, Fator Antígeno Von Willebrand e Fator VIII

Apenas um estudo quantificou amostras de sangue para avaliar seus componentes na busca do entendimento dos impactos do luto complicado relacionado ao risco cardiovascular e hemostasia (BUCKLEY *et al.*, 2011).

Neutrófilos, monócitos, eosinófilos, plaquetas, Fator Antígeno Von Willebrand e Fator VIII foram dosados em dois momentos (até duas semanas após a morte e 6 meses depois) em uma amostra composta por pessoas enlutadas e grupo controle (n=80 e grupo controle n=80). Em comparação com a amostra não enlutada, houve aumento na quantidade de todas as células e fatores mencionados e os valores decaíram seis meses após o evento de mensuração (BUCKLEY *et al.*, 2011).

Concluíram, que a vivência aguda do luto está associada a alterações inflamatórias (BUCKLEY *et al.*, 2011) e esse conhecimento pode oferecer uma direção aos profissionais de saúde para intensificarem os estudos e a prática clínica para a promoção, prevenção e proteção da saúde das pessoas enlutadas.

O estresse emocional que a vivência do luto pode provocar foi associado à supressão de produção do superóxido em neutrófilos e ao aumento do cortisol (KHANFER *et al.*, 2011) o que pode vir a ser uma explicação para o comprometimento da função imune (O'CONNOR *et al.*, 2015) e o risco de infecção em idosos enlutados (KHANFER *et al.*, 2011).

Interferons do tipo 1 são proteínas produzidas pelos leucócitos (*alfa*) e pelos e fibroblastos (*beta*) para atuarem em resposta a presença de vírus (ABBAS, 2015). Pessoas com luto complicado apresentaram baixa regulação de interferons quando comparados ao grupo de controle não enlutado (O'CONNOR *et al.*, 2015). Essa queda de produção pode influenciar na capacidade de resposta antiviral do corpo humano (O'CONNOR *et al.*, 2015), aumentando o risco das pessoas que sofrem com luto complicado também serem acometidas por doenças infecciosas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram encontradas pesquisas que aguçaram o interesse por continuar na busca, debate e esclarecimento científico quanto à bioquímica e a psiconeuroimunologia do luto. É importante considerar a potencial relevância do manejo do luto para a promoção do cuidado além do paciente, à sua rede de apoio que enfrentará o luto, patológico ou não.

A quantificação de cortisol, epinefrina, norepinefrina, dopamina, interleucinas-6, da atividade do córtex cingulado anterior, da transcrição do linfócito B, interferon tipo 1, *natural killers*, ocitocina, neutrófilos, monócitos, eosinófilos, plaquetas, Fator Antígeno Von Willebrand e Fator VIII são importantes achados para corroborar com o movimento de práticas avançadas em Enfermagem pois são evidências que podem auxiliar na definição diagnóstica e, poder-se-á expandir os horizontes das prescrições de cuidados e exames específicos para o luto complicado, contribuindo para uma Enfermagem cada vez mais científica e empoderada.

Portanto, seria interessante que futuros estudos busquem na realidade do Sistema Único de Saúde e na iniciativa privada, considerando consultórios privados de Enfermagem, maneiras e ferramentas que permitam a implementação da busca de biomarcadores como ferramenta para o diagnóstico de luto complicado.

Parafraseando o grande paraibano Ariano Suassuna, a presente revisão buscou evidências da bioquímica por trás do único mal irremediável, aquilo que é a marca do nosso estranho destino sobre a terra, aquele fato sem explicação que iguala tudo o que é vivo num único rebanho de condenados, porque tudo que é vivo, morre.

Configuram limitações da revisão sistemática realizada: o viés de publicação por ter acessado apenas obras completas, com resumo disponível e de livre acesso; viés de múltipla publicação, por ter filtrado artigos publicados em várias fontes de dados.

COLABORADORAS

GAV foi a revisora principal responsável pela pesquisa, criação e execução do algoritmo de busca, seleção e avaliação dos artigos, interpretação dos dados, redação do texto e demais ações pertinentes à qualidade de autora principal.

DSS foi a revisora secundária responsável seleção dos artigos, esclarecimento de dúvidas e divergências na execução do algoritmo de busca, revisão crítica e demais orientações cabíveis à qualidade de co-autora e orientadora.

5. REFERÊNCIAS

ABBAS, AK LICHTMAN, AH PILLAI S. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5: Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Artmed, 2014
P.W. e GEST, T.R. Atlas de anatomia humana. 1. ed. Artmed, 2009

ARCHER, J. The nature of grief: the evolution and psychology of reactions to loss. 1. ed. London: New Fetter Lane, 1999.

ARDER, R; FELTEN, DL e COHEN, N. Psychoneuroimmunology. 2. ed. San Diego: Academic Press, 1991.

ARIZMENDI, B.; KASZNIAK, A.W. e O'CONNOR, M.F. Disrupted Prefrontal Activity during Emotion Processing in Complicated Grief: an fMRI Investigation. Neuroimage. Arizona, Estados Unidos, v.124, n.1, p. 968–976, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

_____._____. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviws: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2017.

BUCKLEY, T.; MOREL-KOPP, M.C.; WARD, C.; BARTRO, R.; MCKINLEY, S.; MIHAILIDOU, A.S.; SPINAZE, M.; CHEN, W.; TOFLER, G. Inflammatory and thrombotic changes in early bereavement: a prospective evaluation. European Journal of Preventive Cardiology. v. 19, n. 5, p. 1145–1152, 2011.

BUI, E.; HORENSTEIN, A.; SHAH, R.; SKRITSKAYA, N.A.; MAURO, C.; WANG, Y.; COHEN, M.; GRANGER, S.; FULLER-THOMSON, E. The Association Between bereavement and Biomarkers of Inflammation. Behavioral medicine. v. 41, p. 49-59, 2015.

DUAN, N.; REYNOLDS III, C.F.; ZISOOK, S.; SHEAR, M.K.; SIMON, N.M. Grief-Related Panic Symptoms in Complicated Grief. J Affect Disord. v. 170, p. 170 - 213, 2015.

DELALIBERA, M.; PRESA, J.; COELHO, A.; BARBOSA, A.; FRANCO, M.H.P. A dinâmica familiar no processo de luto: revisão sistemática da literatura. Ciência & Saúde Coletiva, v. 20, n. 4, p. 1119-1134, 2015.

GHESQUIERE, A.; SHEAR, M.K.; DUAN, N. Outcomes of Bereavement Care Among Widowed Older Adults With Complicated Grief and Depression. J Prim Care Community Health. v.4, n.4, p. 256–264, 2013.

HERDMAN, T.H. e KAMITSURU, S. Diagnósticos de enfermagem da NANDA. Tradução: Regina Machado Garcez. 11. ed. Editora: Grupo A, 2018-2020.

HERBERMAN MASH, H.B.; FULLERTON, C.S.; SHEAR, M.K; URSANO, R.J.

Complicated Grief & Depression in Young Adults: Personality & Relationship Quality. J Nerv Ment Dis. v. 202, n.7, p. 539–543, 2014.

HOLLAND, J.M.; ROZALSKI, V.; THOMPSON, K.L.; TIONGSON, R.J.; SCHATZBERG, A.F.; O'HARA, R.; GALLAGHER-THOMPSON, D. The Unique Impact of Late-Life Bereavement and Prolonged Grief on Diurnal Cortisol. Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, Londres, v.69, n.1, p. 4–11, 2014.

HOROWITZ, M.J.; SIEGEL, B.; HOLEN, A.; BONANNO, G.A.; MILBRATH, C.; STINSON, C.H. Diagnostic criteria for complicated grief disorder. Am J Psychiatry. v. 154, p. 904-910, 1997.

JORDAN, A.H. e LITZ, B.T. Prolonged Grief Disorder: Diagnostic, Assessment, and Treatment Considerations. Professional Psychology: Research and Practice. v. 45, n.3, p. 180-187, 2014.

KERSTING, A., BRÄHLER, E., GLAESMER, H., WAGNER, B. Prevalence of complicated grief in a representative population-based sample. Journal of Affective Disorders. v. 131, n.1, p. 339–343, 2011.

KHANFER, R.; LORD, J.M.; PHILLIPS, A.C. Neutrophil function and cortisol: DHEAS ratio in bereaved older adults. Brain Behav Immun. v. 25, n. 6, p. 1182-1183, 2011.

KOBAYASHI, H. e MIYAZAKI, Y. Distribution characteristics of salivar cortisol measurements in a healthy young male population. Journal of Physiological Anthropology. p.30-34, 2015.

MIYAJIMA, K.; FUJISAWA, D.; YOSHIMURA, K.; ITO, M.; NAKAJIMA, S.; SHIRAHASE, J.; MIMURA, M.; MIYASHITA, M. Association between Quality of End-of-Life Care and Possible Complicated Grief among Bereaved Family Members. Journal Of Palliative Medicine. v.17, n.9, p. 315 – 327, 2014.

NAKAJIMA, S. Complicated grief: recent developments in diagnostic criteria and treatment. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. v.373: 2018.

O'CONNOR, M.F.; WELLISCH, D.K.; STANTON, A.L.; OLMSTEAD, R.; IRWIN, M.R. Diurnal cortisol in Complicated and Non-Complicated Grief: Slope differences across the day. Psychoneuroendocrinology. v. 37, p. 725–728, 2012.

O'CONNOR, M.F.; SHEAR, M.K.; FOX, R.; SKRITSKAYA, N.; CAMPBELL, B.; GHESQUIERE, A.; GLICKMAN, K. Catecholamine predictors of complicated grief treatment outcomes. Int J Psychophysiol, v. 88, n. 3, p. 349–352, 2013.

O'CONNOR, M.F.; SCHULTZE-FLOREY, C.R.; IRWIN, M.R.; AREVALOD, J.M.G.; COLE, E.W. Divergent Gene Expression Responses to Complicated Grief and Non-complicated Grief. Brain Behav Immun. v. 37, p. 78-83, 2015

WENN, J.A.; O'CONNOR, M.; KANE, R.T.; REES, C.S.; BREEN, L.J. A pilot randomised controlled trial of metacognitive therapy for prolonged grief. BMJ Open, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Biomarkers. 2001

PAPA, A.; LANCASTER, N.G.; KAHLER, K. Commonalities in grief responding across bereavementand non-bereavement losses. Journal of Affective Disorders. v.161, n.1, p. 136-143, 2014

SAAVEDRA PÉREZ, H.C.; DIREK, N.; MILIC, J.; IKRAM, M.A.; HOFMAN, A.; TIEMEIER, H. The Impact of Complicated Grief on Diurnal Cortisol Levels Two Years After Loss: A Population-Based Study. Psychosom Med. v. 79, n.4, p. 426-433, 2017.

PRIGERSON, H.G.; BRIDGE, J.; MACIEJEWSKI, P.K.; BEERY L.C.; ROSENHECK R.A.; JACOBS S.C.; BIERHALS A.J.; KUPFER D.J.; BRENT D.A. Influence of traumatic grief on suicidal ideation among young adults. American Journal of Psychiatry. v.156, n.12, p. 1994–1995, 1999.

SHEAR M.K.; GHESQUIERE, A.; GLICKMAN, K. Bereavement and Complicated Grief. Curr Psychiatry Rep. v.15, n.11, 2014.
Stafford, M.; Gardner, M.; Kumari, M.; Kuh, D.; Ben-Shlomo, Y. Social isolation and diurnal cortisol patterns in an ageing cohort. Psychoneuroendocrinology. v. 38, n. 11, p. 2737–2745, 2013

STRIMBU, K. e TAVEL, J.A. What are Biomarkers? Curr Opin HIV AIDS. v. 5, n. 6, p. 463 – 466, 2010.

TSUTSUI, T.; HASEGAWA, Y.; HIRAGAD, M.; ISHIKIE, M.; ASUKAIA, N. Distinctiveness of prolonged grief disorder symptoms among survivors of the great east japan earthquake and tsunami. Psychiatry Research. v. 217, p. 67–71, 2014.

ZISOOK, S.; IGLEWICZ, A.; AVANZINO, J.; MAGLIONE, J.; GLORIOSO. D.; ZETUMER. S.; SEAY, K.; VAHIA, I.; YOUNG, I.; LEBOWITZ, B.; PIES, R.; REYNOLDS, C.; SIMON, N. e SHEAR, M.K. Bereavement: course, consequences, and care. Curr Psychiatry Rep. 2014 Oct;16(10):482

SKINNER, B.F. Ciência e comportamento humano. Tradução: João Carlos Todorov, Rodolfo Azzi. 11. ed. São-Paulo: Martins Fontes Editora, 2003.

APÊNDICE

Quadro 1. Auto aplicação da ferramenta ROBIS para avaliação do risco geral de viés na revisão.

Domínio 1: critérios de elegibilidade para estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
1.1 A revisão seguiu objetivos pré-definidos e critérios de elegibilidade?	Sim	Todos os objetivos foram expressados no corpo de texto assim como os critérios de elegibilidade.
1.2 Os critérios de elegibilidade foram adequados para a pergunta de revisão?	Sim	Os critérios de elegibilidade são compatíveis com a questão da revisão, são adequados tanto para inclusão quanto para exclusão relacionados ao diagnóstico de luto complicado com busca pelos biomarcadores dessa condição de saúde em obras publicadas nos últimos 5 anos, em bases de dados *online*, texto livre em três idiomas: inglês, português e espanhol.
1.3 Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Sim	Os critérios inequívocos estão explícitos na metodologia, assim como a evolução da lógica com o algoritmo de busca esquematizado.
1.4 Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas (por exemplo, data, tamanho da amostra, qualidade do estudo, resultados medidos)?	Sim	As restrições guiaram a busca apenas pela questão norteadora do estudo, desta forma, obras que abordaram além do interesse foram retiradas para manter o estudo dentro do objetivo.
1.5 Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação (por exemplo, status ou formato da publicação, idioma, disponibilidade de dados)?	Sim	A revisão englobou publicações em três idiomas, inglês, português e espanhol, textos completos e livres para acesso.
Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Baixo	Resposta a todas as perguntas de sinalização para o domínio são "sim" ou "provavelmente sim".
Domínio 2: identificação e seleção de estudos		
2.1 A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Provavelmente sim	A metodologia aponta que foram acessados seis bancos de dados científicos para compor a amostra e foram adicionados à busca apenas trabalhos publicados.
2.2 Os métodos adicionais à pesquisa no banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Sim	Lista de referência de artigos relevantes foram pesquisados à mão por títulos adicionais que contribuíssem para com a pesquisa.
2.3 os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa provavelmente recuperarão o maior número possível de estudos elegíveis?	Sim	A estratégia de pesquisa aplicada alcançou o máximo de artigos disponíveis para a metodologia sistemática de revisão.
2.4 As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Sim	Restrições de data e formato de publicação foram empregadas no algoritmo de busca.
2.5 Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim	A revisão por pares foi empregada pra minimizar os erros de seleção dos estudos.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e/ou selecionar estudos	Alta	Esforços foram empregados para garantir o rigor da metodologia aplicada.
Domínio 3: coleta de dados e avaliação de estudo		
3.1 Foram feitos esforços para minimizar erros na coleta de dados?	Não	A avaliação da inclusão e exclusão foi realizada pelas autoras, não foi empregado o

		uso de revisores independentes.
3.2 Havia características suficientes de estudo disponíveis para autores e leitores da revisão para poderem interpretar os resultados?	Sim	Todas as informações empregadas no estudo estão disponíveis no corpo do texto.
3.3 Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim	Todos os artigos relevantes filtrados no algoritmo de busca, foram utilizados para a síntese.
3.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Sim	A auto aplicação da ferramenta ROBIS foi implementada para garantia de qualidade e avaliação geral do risco de viés.
3.5 Foram feitos esforços para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Não	Os estudos filtrados não foram avaliados com instrumento específico por agruparem metodologias distintas e por existir uma gama expressiva de instrumentos avaliadores.
Preocupações com os métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos	Baixo	A avaliação formal e os esforços empregados para garantia da qualidade da informação trabalhada na revisão são indicativos de baixo risco de viés.
Domínio 4: síntese e descobertas		
4.1 A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Provavelmente sim	Todos os artigos disponíveis nos bancos de dados acessados e filtrados conforme a lógica da revisão foram incluídos. No entanto, obras ainda não publicadas na época da execução da busca dos dados, podem ter sido negligenciadas.
4.2 Todas as análises predefinidas foram relatadas ou as saídas foram explicadas?	Provavelmente não	Não foi utilizado protocolo de referência, além do que foi exposto na metodologia.
4.3 A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas perguntas da pesquisa, nos desenhos e nos resultados dos estudos incluídos?	Sim	Sim, a questão da pesquisa que fundamentou essa revisão foi encontrada nas obras filtradas pela revisão.
4.4 A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Provavelmente não	Variabilidade mínima.
4.5 Os resultados foram robustos, por ex. como demonstrado através de análises de sensibilidade ou plotagem de funil?	Não	Não foram implementadas análises de sensibilidade ou plotagem de funil.
4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou abordados na síntese?	Provavelmente não.	Não há informação sobre isso.
Preocupações com a síntese e os resultados	Incerto	Nem todos os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés.
Fase 3: julgar o risco de viés		
Domínio 1. Preocupações em relação à especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Risco	Todas as perguntas foram respondidas "sim".
Domínio 2. Preocupações com os métodos utilizados para identificar e/ou selecionar estudos	Alta	Esforços foram empenhados para garantir qualidade de busca e seleção dos estudos.
Domínio 3. Preocupações com os métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos	Baixo	A falta de avaliação formal da qualidade em todos os estudos significa que o risco de viés em estudos incluídos não é claro.
Domínio 4. Preocupações com a síntese e os resultados	Incerto	Embora o levantamento dos dados tenha alto rigor, os resultados apresentam uma amostra pequena (n=15), portanto, representam o estado atual da arte e é passível de modificações no futuro breve.

Risco de viés na revisão		
A. A interpretação dos resultados abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?	Sim	As preocupações foram abordadas pelas autoras no decorrer da revisão.
B. Foi considerada a relevância dos estudos identificados para a questão da pesquisa da revisão?	Sim	Todos os artigos filtrados respondem à questão norteadora da revisão, inclusive os adicionados pela busca na lista de referências.
C. Os revisores evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?	Sim	Não há menção.

Autoria própria.

Quadro 2. Características gerais do diagnóstico.

Aspectos e sintomas dos diagnósticos de luto sob as ótimas da psicologia e da enfermagem		
Transtorno persistente relacionado ao luto	(DSM-V, 2013)	Morte de pessoa próxima; anseio constante pelo falecido; intenso sofrimento e dor emocional em resposta à morte; preocupação para com o falecido; preocupação para com as circunstâncias da morte; reconhecimento de dificuldade para aceitar a morte; descrença; dificuldade em relembrar coisas positivas sobre o falecido; amargura; raiva; evitamento de assuntos relacionados ao falecido; desejo de morrer por conta da perda; dificuldade para confiar em outras pessoas; sensação de isolamento aumentada; sentir que a vida já não tem mais sentido e que não pode mais funcionar por conta da ausência do ente amado; dificuldade em planejar para o futuro.
Pesar	(NANDA, 2018)	Afastamento; alteração na função imunológica; alteração na função neuroendócrina; alteração no nível de atividade; alteração no padrão de sonho; alteração no padrão de sono; comportamento de pânico; crescimento pessoal; culpa por sentir alívio; culpar; desespero; desorganização; dor; encontrar sentido na perda; manutenção da conexão com o falecido; raiva; sofrimento e sofrimento psicológico.
Pesar complicado	(NANDA, 2018)	Ansiedade baixos níveis de intimidade; culpar a si mesmo; depressão; desconfiança; descrença; esquiva do pesar; estresse excessivo; fadiga; memórias dolorosas persistentes; não aceitação de uma morte; preocupação com pensamentos sobre a pessoa falecida; procura por uma pessoa falecida; raiva; redução das funções nos papéis de vida; ruminação mental; saudade da pessoa falecida; sensação de abalo; sensação de afastamento dos outros; sensação de bem-estar insuficiente; sensação de choque; sensação de estupor; sensação de vazio; sofrimento pela separação; sofrimento relativo à pessoa falecida; sofrimento traumático; vivência dos sintomas sentidos pelo falecido.

Autoria própria.

Quadro 3. Instrumentos e inquéritos.

Levantamentos dos instrumentos e inquéritos utilizados pelas obras revisadas

Título do Instrumento	Objetivo do instrumento	Referência
Hospital anxiety and depression scale (HADS)	Determinar os níveis de ansiedade e depressão.	Zigmond, A.S; Snaith, R.P. "The Hospital Anxiety And Depression Scale". *Acta Psychiatrica Scandinavica*. v.67, n.6, p. 361–370, 1983.
Inventory of complicated grief (ICG)	Mensura os sintomas da má adaptação à perda.	Prigerson, H.G.; Maciejewski, P.K.; Reynolds III, C.F.; Bierhals, Aj; Newsom, J.T; Fasiczka, A.; Frank, E.; Doman, J.; Miller, M. Inventory Of Complicated Grief: A Scale To Measure Maladaptive Symptoms Of Loss. *Psychiatry Research* . v.29, p. 65-79, 1995.
Center for epidemiologic studies - depression scale (CES-D)	Mensura os sintomas de depressão	Radloff, L.S. 'The Ces-D Scale: A Self Report Depression Scale For Research In The General Population'. *Psychological Measurement* v.1, p. 385-401, 1977.
The traumatic grief inventory self-report version (TGI-SR)	Diferencia luto complicado de desordem persistente de luto complicado	Paul, A. B. e Geert E. S. The Traumatic Grief Inventory Self-Report Version (Tgi-Sr): Introduction And Preliminary Psychometric Evaluation. *Journal Of Loss And Trauma International Perspectives On Stress & Coping* v.22, 2017
Panic disorder severity scale- self report (PDSS-SR)	Identifica e qualifica a severidade da síndrome do pânico	Houck P.R; Spiegel, D.A; Shear M.K; Rucci P. Reliability Of The Self-Report Version Of The Panic Disorder Severity Scale. Depress Anxiety., v.15, n.4, p. 183-185, 2002.
The symptom checklist-90 revised questionnaire	Triagem de fobias, ansiedade, depressão, somatização, comportamento obsessivo-compulsivo, desconfiança, sensitividade, hostilidade e insônia	Lijckle, V.D.L.; Karel, V.S.; Martin W.I.M Horstink, Md, Phd, R.Jan A Goris, Md, Phd. The Symptom Checklist-90 Revised Questionnaire. V.17, n.5, p. 357–362 1999.
Mini-international neuropsychiatric interview (MINI)	Entrevista diagnóstica padronizada para os principais transtornos psiquiátricos do eixo I do DSM -IV	Sheehan, D.V.; Lecrubier Y.; Harnett S.K.; Janavs J,; Weiller E.; Keskiner A.; Schinka J.; Knapp E.; Sheehan M.F.; Dunbar G.C. Reliability And Validity Of The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) *The Scid-P. European Psychiatry*, v.12, p.232-241, 1997.
16-item anxiety sensitivity index (ASI)	Mensura o medo de sensações relacionadas à ansiedade	Reiss, S.; Peterson, R.A.; Gursky, M.; Mcnally, R.J. Anxiety, Sensitivity, Anxiety Frequency, And The Prediction Of Fearfulness. *Behaviour Research And Therapy*. v.24, p.1-8, (1986).
The adult separation anxiety scale (ASA-27)	Examina sintomas de ansiedade relacionados à separação em indivíduos maiores de 18 anos	Manicavasagar, V.; Silove, D.; Wagner, R.; Drobny, J. A Self-Report Questionnaire For Measuring Separation Anxiety In Adulthood. *Comprehensive Psychiatry*, v.44, p.146-153, 2003.
The brief grief questionnaire (BGQ)	Indica o risco de desenvolver luto complicado	Shear K.M, Jackson C.T, Essock S.M, Donahue S.A., Felton C.J. The Brief Grief Questionnaire. *Psychiatr Serv*. v.57, n.9, p. 1291-7, 2006.
The cumulative illness rating scale (CIRS)	Identificar comorbidades crônicas	Salvi F, Miller Md, Grilli A, Et Al. A Manual Of Guidelines To Score The Modified Cumulative Illness Rating Scale And Its Validation In Acute Hospitalized Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc* . V.56, p. 926–31, 2008.
The beck depression inventory II	Mensura a severidade da depressão	Beck A.T.; Steer R.A, Brown GK. Bdi-Ii: Beck Depression Inventory Manual. 2nd Ed. San Antonio: *Psychological Corporation*; 1996
The emotional-counting stroop (ECSTROOP)	Permite a mensuração da latência emocional em comparação com estímulos.	Whalen P.J.; Bush G.; Shin L.M.; Rauch S.I. The Emotional Counting Stroop: A Task For Assessing Emotional Interference During Brain Imaging. *Nature Protocols*. V.1, p.293–296, 2006.

PTSD *check list-5*	Identifica 20 sintomas da síndrome do estresse pós-traumático de acordo com dsm-v	Weathers, F.W.; Litz, B.T.; Keane, T.M.; Palmieri, P.A.; Marx, B.P.; Schnurr, P.P. The Ptsd Checklist For Dsm-5 (Pcl-5). *The National Center For Ptsd,.*(2013)
Anxiety sensitivity index (ASI)	Mensura níveis de ansiedade	Bouvard, M; Ayxeresvighetto, A; Dupont, H; Aupetitj.; Portalier, S; Arrindell, W. Preliminary Validation Of The French Translation Of Anxiety Sensibility Index-Revised (Asi-R). *Encephale*, v.29, p.157-164, 2006.
Columbia suicide scale (CSS)	Mensura ideação e comportamento suicida	Posner, K; Brown, G.K.; Stanley, B; Brent, D.A.; Yershova, K.V.; Oquendo, M.A.; Currier, G.W.; Melvin, G.A.; Greenhill, L; Shen, S; Mann, J. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity And Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents And Adults. *The American Journal Of Psychiatry*. 2011.
The impact of event scale-revised (IES-R)	Identifica sintomas de síndrome do estresse pós-traumático	Weiss, D. e Marmar, C. The Impact Of Event Scale -Revised. In J. Wilson & T. Keane (Eds), *Assessing Psychological Trauma And PTSD*. 1997.
The depression anxiety stress scales-21 (DASS-21)	Diferencia ansiedade de depressão.	Lovibond, P. F. e Lovibond, S. H. The Structure Of Negative Emotional States: Comparison Of The Depression Anxiety Stress Scales (Dass) With The Beck Depression And Anxiety Inventories. *Behaviour Research And Therapy*, v.33, p.335–343, 1995.
The utrecht grief rumination scale (UGRS)	Identifica a ruminação relacionada ao luto	Eisma, Maarten e Stroebe, M.S & Schut, H.A.W. & Bout, J. & Boelen, P.A. e Stroebe, Wolfgang. Development And Psychometric Evaluation Of The Utrecht Grief Rumination Scale. *Journal Of Psychopathology And Behavioral Assessment.* (2014).
Perceived stress scale (PSS)	Mensura estresse	Cohen S.; Kamarck T.; Mermelstein R. A Global Measure Of Perceived Stress. *Health Soc. Behav*. v.24, p.385–96, 1983.
Satisfaction With Life Scale	Mensura o bem-estar.	Pavot W, Diener E. Review of the Satisfaction with Life Scale. *Psychol Assess*. v.5, p.164–172, 1993.
Pittsburgh Sleep Quality Index	Qualidade do sono.	Buysse D.J.; Reynolds C.F.; Monk T.H.; Berman S.R.; Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res*. v.28, p.193–213, 1989.

Autoria própria.

Quadro 4 Obras filtradas pelo algoritmo de busca.

Título	Metodologia	Amostra	Sexo	Idade	Critério de Inclusão	Critério de Exclusão	País	Tipo de Luto	Biomarcador	Inquérito	Desfecho
The Association Between Bereavement and Biomarkers of Inflammation	Estudo prospectivo em banco de dados do *Midlife in the United States (MIDUS) II.*	529 participantes, dois grupos: enlutados (n=260) e não-enlutados (n=269)	Enlutados: 135 homens e 125 mulheres. Não-enlutados: 130 homens e 139 mulheres	34-84 anos	Fazer parte do bando de dados do MIDUS II.	Doenças crônicas (fibromialgia, lúpus, Parkinson's, HIV, cirrose, disfunção na tireoide, diabéticos insulino-dependentes) e/ou uso regular de medicações que provoquem impactos no sistema imune ou endócrino, psicotrópicos, contraceptivos, insulina, bloqueadores adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antibióticos, antivirais, quimioterapia ou drogas para cardiopatias.	Não relata.	Luto e biomarcadores inflamatórios.	Interleucina-6; Proteína C reativa; molécula de adesão intercelular solúvel-1; E-selectina solúvel; Cortisol em amostra de urina.	(CES-D); Satisfaction With Life Scale; Pittsburgh Sleep Quality (PSQ);	Participantes enlutados apresentaram maiores níveis de il-6 e E-selectina.
Catecholamine predictors of complicated grief treatment outcomes.	Estudo prospectivo.	16 participantes.	14 mulheres e 2 homens.	Média etária 64 anos.	Não ficou esclarecido. Apenas relata que as amostras de sangue foram colhidas entre 10:00 e 15:30..	Não consumir cafeína e não consumir tabaco até 4 horas antes da coleta das amostras de sangue	Não relata.	Luto complicado, tratamento e catecolaminas.	Epinefrina, norepinefrina e dopamina.	(ICG); (BDI-II)	Níveis elevados de epinefrina diretamente proporcionais à quantidade de sintomas de luto complicado.
Disrupted prefrontal activity during emotion processing in complicated grief: an FMRI investigation.	Estudo comparativo com grupo controle.	28 idosos; três grupos: luto complicado; luto não-complicado e grupo controle não enlutados (casados)	22 mulheres e 6 homens.	Não especifica, cita apenas que são idosos recrutados c	Pacientes de centros geriátricos e de listas de correio eletrônicos que responderam ao contato dos pesquisadores.	Presença de doença psiquiátrica, uso de psicotrópicos desde a morte, medicação imunossupressora, resultado inferior a 18 no Mini-Mental State Examination (MMSE), além daqueles com fobia de lugares pequenos ou presença de materiais metálicos no corpo, como próteses, pinos metálicos.	Não relata.	Luto complicado e a atividade pré-frontal em momentos de emoção.	Atividade neuronal mensurada com auxílio de ressonância magnética durante intervenção e aplicação de questionários.	(ICG); (DBI-II); (EcStroop)	A sensibilização da região pré-frontal da amostra com luto complicado foi considerada ausente durante os testes e isso indica que há uma relativa inabilidade de recrutar as regiões do cérebro necessárias para superar um impasse emocional, talvez explicaria a manutenção do estado de luto complicado.
Divergent gene expression responses to complicated grief and non complicated grief.	Estudo transversal	63 adultos.	37 mulheres e 26 homens	Entre 61-83 anos.	Idosos de centros geriátricos e cidadãos alcançados por correio eletrônico.	Presença de desordem psiquiátrica, dependência alcoólica, uso de medicação psicotrópica iniciado após o evento de morte, medicação imunossupressora, doença debilitante (câncer) e tabagistas	Los Angeles, Estados Unidos da América.	Luto complicado e expressão gênica dos linfócitos.	Expressão gênica de leucócitos B; genes envolvidos na resposta antiviral; fator de resposta ao interferon (IRFs) e natural killer (NF-kB)	Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen et al., 1983); UCLA Loneliness Scale (Russell, 1996); Social Readjustment Rating Scale (SRRS-R) (Hobson and Delunas, 2001); Inventory of Complicated Grief (ICG) (Prigerson et al., 1995b); Impact of Events Scale (IES) (Horowitz et al., 1979); Yearning in Situations of Loss	Os resultados indicam que o luto é associado com alterações sistemáticas na expressão genética de leucócitos B. O resultado contribui para o entendimento do impacto na saúde provocado pela vivência do luto.

										(YSL) Scale (O'Connor et al).	
The impact of complicated grief on diurnal cortisol levels two years after loss: a population-based study.	Estudo transversal comparativo com grupo controle	2084 participantes; três grupos: enlutados, luto complicado e não-enlutados.	1166 mulheres e 918 homens.	Maiores de 55 anos, média etária 64.9 anos.	Não especifica.,	Inquérito para luto complicado incompleto, em uso de corticosteroide, sem dosagem de saliva, com diagnóstico de luto complicado mais recente (seis meses) ou mais tardio (acima de 2 anos)		Luto, luto complicado e níveis de cortisol em amostra de saliva.	Cortisol salivar.	Inventory of Complicated Grief (ICG); the Centre for Epidemiologic Studies Depression (CES-D);	A amostra de luto complicado apresentou níveis mais baixos de cortisol quando comparado ao grupo com luto regular e tal fato está associado a reações crônicas ao estresse.
The unique impact of late-life bereavement and prolonged grief on diurnal cortisol.	Ensaio clínico com grupo controle.	56 participantes	34 mulheres e 22 homens.	Média etária de 69,9 anos.	Falantes do inglês, pontuação de 16 ou mais na escala *Center for epidemiologic Studies Depression (Radloff, 1977)* que tenha algum diagnóstico para desordens depressivas triado pelo instrumento *Mini-International Neuropsychiatric Interview.*	Não cumprimento da coleta de saliva conforme protocolo, aquelas que relataram ideação suicida, histórico de psicose ou mania, dependência química ou demência.	São Francisco, Estados Unidos da América	Luto complicado e depressão.	Cortisol salivar.	Prolonged Grief-13 (Prigerson e Maciejewski, 2008); Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), Center for epidemiologic Studies Depression scale (Radloff, 1977) e Mini-International Neuropsychiatric Interview	Amostra recém enlutada apresentou maior desregulação dos níveis de cortisol do que aqueles enlutados por mais tempo.
Diurnal cortisol in complicated and non-complicated grief: slope differences across the day.	Estudo transversal com grupo controle.	24 participantes; dois grupos: diagnóstico de luto complicado e grupo controle não enlutado.	Exclusivamente feminino.	Pacientes recrutadas de clínica oncológica e comunidade.	Pacientes de uma clínica oncológica e da comunidade.	Pacientes com desordem depressiva, tabagista e usuário de antidepressivos.	Santa Monica, Estados Unidos da América	Luto complicado e níveis de cortisol.	Cortisol salivar	Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID-I) (Spitzer, Williams, Gibbons, & First, 1994); Interview for Complicated Grief (Prigerson & Jacobs, 2001)	O grupo luto complicado apresentou menores valores de cortisol na medida 45 minutos após acordar; maiores níveis 4 horas após acordar. Há indícios de que o cortisol qualifica um biomarcador passível de identificar o luto complicado em pacientes.
Inflammatory and thrombotic changes in early bereavement: a prospective evaluation.	Estudo prospectivo com grupo controle.	80 cônjuges ou pais enlutados acompanhados por 6 meses e depois comparados a 80 pessoas não enlutadas.	108 mulheres e 52 homens	Média etária do grupo enlutado (65,8), média etária do grupo controle (63,2)	Pais de crianças que faleceram em unidades de tratamento intensivo e viúvos	Aqueles que não concordaram em participar, 40% da amostra. .	Sydney, Austrália.	Luto complicado e fatores inflamatórios em amostras de sangue.	Neutrófilos; Monócitos; Eosinófilos; Plaquetas; Fator de antígeno Von Willebrand; Fator VIII.	Questionnaires included: Social Support Scale (SSQ-6); Centre for Epidemiological Studies-Depression (CES-D); Spielberger State Anxiety; Anger scales.	Em comparação a amostra não enlutada, aqueles com luto recente apresentaram aumento na contagem dos biomarcadores já mencionados e os valores decaíram após 6 meses da perda.

Neutrophil function and cortisol:dheas ratio in bereaved older adults.	Estudo clínico transversal com grupo controle.	48 adultos, grupo enlutados (n=24) e grupo controle (n=24)	32 mulheres e 16 homens	Média etária 72,7 anos	Não relata.	Não relata.	Birmingham, Reino Unido.	Luto, depressão e ansiedade.	Capacidade de fagocitose dos neutrófilos à *Escherichia coli* e produção estimulada de superóxido. Cortisol e sulfato de dehidroepiandrosterona	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS);	A produção de superóxido em neutrófilos ficou reduzida no grupo com luto complicado. O grupo enlutado apresentou altos níveis de cortisol; a capacidade de fagocitose não apresentou diferenças entre os grupos

Autoria própria