

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

LETÍCIA MÜLLER DALLMANN

**Avaliação de alterações genéticas no eixo HPA na resposta à
Psicoterapias breves em pacientes com depressão maior.**

Pelotas

2016

LETÍCIA MÜLLER DALLMANN

**Avaliação de alterações genéticas no eixo HPA na resposta à
Psicoterapias breves em pacientes com depressão maior.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Gabriele Ghisleni

Pelotas

2016

**Avaliação de alterações genéticas no eixo HPA na resposta à
Psicoterapias breves em pacientes com depressão maior.**

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

Prof(a). Dr(a). Luciana Tovo Rodrigues

Orientador – Prof(a). Dr(a). Gabriele Ghisleni

Dedicatória

À Deus, que sempre me deu forças em todos os momentos; Aos meus pais, Paulo e Lenita, pelo amor e ensinamentos; e ao meu irmão, Henrique, por todo o companheirismo e a quem sigo de exemplo.

Agradecimento

À minha orientadora, Gabriele, pelo carinho e dedicação nesta caminhada. Obrigada pelos ensinamentos.

Ao Luciano, pelas orientações nas supervisões de casos e por ter estado sempre disponível para tirar minhas dúvidas.

A todos os envolvidos na coleta de dados e à equipe do laboratório de Neurociências Clínica. Sem vocês o projeto não aconteceria.

Aos meus familiares e amigos, pela força e lealdade.

E aos meus colegas acadêmicos. Em especial, à Adriana, à Cristiane, à Letícia, ao Leandro e ao Mateus, pelo coleguismo em sala de aula, mas acima de tudo pela amizade que construímos ao longo desse processo. Sem vocês as aulas e os estudos não teriam graça, literalmente.

RESUMO

A depressão maior (DM) é uma doença psiquiátrica comum, recorrente e incapacitante, de caráter multifatorial cuja etiologia ainda é desconhecida. No entanto, o modelo de interação entre gene e ambiente, leva em consideração genes candidatos para o desenvolvimento da doença, a resposta ao tratamento, e fatores psicossociais. No que se refere a patogênese da DM, a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) parece exercer um papel importante, através da liberação dos hormônios liberador de corticotropina (CRH), adrenocorticotropico (ACTH), e cortisol. O receptor tipo 1 para o CRH (CRHR1), tem sido associado aos sintomas depressivos e ansiosos, além da resposta ao tratamento com antidepressivos. Entretanto, além do tratamento farmacológico, modelos de psicoterapias breves têm se demonstrado eficazes na remissão dos sintomas depressivos e modulação de parâmetros biológicos. Neste contexto, o objetivo do presente projeto foi investigar a associação do SNP rs110402 no gene CRHR1 do eixo HPA com a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, bem como nas taxas de remissão desses sintomas em pacientes com DM submetidos à psicoterapia breve. Este estudo faz parte de um ensaio clínico randomizado composto por indivíduos entre 18 e 60 anos de idade que procuraram o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel. Na entrada os indivíduos foram diagnosticados através do MINI Plus, responderam a um questionário sócio demográfico, e foi realizado a coleta de material biológico. Os pacientes com diagnóstico de DM foram randomizados no tratamento com terapia cognitiva comportamental (TCC) ou psicoterapia dinâmica suportiva-expressiva (PDSE), sendo avaliados no pré e pós-tratamento através da escala Escala Beck de Depressão (BDI-II) para severidade de sintomas depressivos e Escala Beck de Ansiedade (BAI) para a severidade de sintomas ansiosos. O DNA foi extraído de leucócitos periféricos e o polimorfismo rs110402 foi genotipado por PCR em tempo real. Nosso estudo mostrou que a variação genética no gene CRHR1 não está associada com a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com DM, no entanto os genótipos do rs110402 SNP no gene CRHR1 podem prever a resposta do tratamento psicoterapêutico. Pacientes portadores do genótipo AA, apresentaram menores taxas de remissão dos sintomas depressivos e ansiosos em relação àqueles portadores do alelo G.

Palavras-chave: Depressão maior, psicoterapias breves, eixo HPA, CRHR1.

ABSTRACT

Major depression (MD) is a common, recurrent and incapacitating psychiatric illness, of a multifactorial character whose etiology is still unknown. However, the interaction model between gene and environment, takes into account candidate genes for disease development, response to treatment, and psychosocial factors. As regards the pathogenesis of MD, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis seems to play an important role, through the release of corticotropin releasing hormones (CRH), adrenocorticotrophic hormones (ACTH), and cortisol. Type 1 receptor in the CRH gene (CRHR1), the receptor for corticotropin releasing hormone (CRH) type 1 (CRHR1), has been associated with depressive and anxious symptoms, as well as response to antidepressant treatment. However, in addition to pharmacological treatment, models of brief psychotherapies have been shown to be effective in response of depressive symptoms and modulation of biological parameters. In this context, the objective of the present project was to investigate the association of the rs110402 SNP in the HPA axis CRHR1 gene with the severity of the depressive and anxious symptoms, as well as the response rates of these symptoms in patients with MD undergoing brief psychotherapy. This study is part of a randomized clinical trial comprised of individuals between 18 and 60 years of age who sought out the UCPel Outpatient Mental Health Research and Extension. At the entrance the individuals were diagnosed through the MINI Plus, they answered a socio-demographic questionnaire, and the biological material was collected. Patients diagnosed with DM were randomized to treatment with cognitive behavioral therapy (CBT) or supportive-expressive dynamic psychotherapy (SEDP), being evaluated in the pre- and post-treatment using the Beck Scale of Depression (BDI-II) scale for severity of depressive symptoms and Beck Anxiety Scale (BAI) for the severity of anxious symptoms. DNA was extracted from peripheral leukocytes and rs110402 polymorphism was genotyped by real-time PCR. Our study showed that genetic variation in the CRHR1 gene is not associated with the severity of depressive and anxious symptoms in patients with MD, however, rs110402 SNP genotypes in the CRHR1 gene may predict the response of psychotherapeutic treatment. Patients with the AA genotype

had lower rates of response of the depressive and anxious symptoms in relation to those with the G allele.

Keywords: Major depression, brief psychotherapies, HPA axis, CRHR1

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Atividade do eixo HPA frente resposta ao estresse	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descritores	21
-------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
AVP	Vasopressina
BDI-II	Inventário Beck de Depressão
BAI	Inventário Beck de Ansiedade
CAPS	Centro de Atenção Psicossociais
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
CRHR1	Receptor de Hormônio Liberador de Corticotropina tipo 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DM	Depressão Maior
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DA	Dopamina
NE	Noradrenalina
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
5HT	Serotonina
HUSFP	Hospital Universitário São Francisco de Paula
MAO	Monoamina Oxidase
MINI-PLUS	Internacional Neuropsychiatric Interview
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDSE	Psicoterapia Dinâmica Suportiva-expressiva
SNPs	Polimorfismo de Troca Única
SNC	Sistema Nervo Central

TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TA	Transtornos de Ansiedade
UCPEL	Universidade Católica de Pelotas
UBS	Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	14
PROJETO.....	15
1 IDENTIFICAÇÃO.....	16
1.1 Título.....	16
1.2 Mestranda.....	16
1.3 Orientador.....	16
1.4 Instituição	16
1.5 Curso.....	16
1.6 Linha de pesquisa	16
1.7 Data.....	16
2 INTRODUÇÃO.....	17
3 OBJETIVOS	19
3.1 Geral	19
3.2 Específicos	19
4 HIPÓTESES.....	20
5 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
5.1 Estratégias de busca	21
5.2 Fundamentação teórica	21
5.2.1 Depressão maior	21
5.2.2 Psicoterapias breves	23
5.2.3 Eixo hipotálamo pituitária adrenal na patofisiologia da depressão maior.....	25
6 METODOLOGIA.....	29
6.1 Delineamento.....	29
6.2 Participantes.....	29
6.2.1 Critérios de inclusão	30

6.2.2 Critérios de exclusão	30
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	30
6.3.1 Desfecho primário	30
6.3.2 Desfecho secundário	30
6.3.3 Instrumentos	31
6.4 Análise do polimorfismo	31
6.5 Modelos de intervenção	32
6.5.1 Psicoterapia dinâmica suportivo-expressiva	32
6.5.2 Psicoterapia cognitivo comportamental	32
6.6 Análise de dados	33
6.7 Aspectos éticos	33
6.7.1 Riscos	34
6.7.2 Benefícios	34
6.8 Cronograma	34
6.9 Orçamento	35
7 REFERÊNCIAS.....	36
8 ARTIGO	40
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
ANEXOS	63
Anexo I: Quadro Resumo	64
Anexo II: Termo de consentimento livre e esclarecido	66
Anexo III: Questionário sócio-demográfico	68
Anexo IV: MINI- Plus	73
Anexo V: BDI-II	82
Anexo VI: BAI	86
Anexo VII: Parecer consubstanciado do CEP	87

APRESENTAÇÃO

Este trabalho de Dissertação é composto pelo projeto de pesquisa da mestranda e pelo artigo desenvolvido a partir da pesquisa realizada. O projeto foi implementado no período de março de 2015 a dezembro de 2016, a partir do estudo em andamento na Universidade Católica de Pelotas (UCPel), intitulado “Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental”. Na seção inicial da Dissertação encontra-se o projeto de pesquisa adaptado aos objetivos do presente trabalho. O trabalho de campo foi realizado por psicólogas, doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, e as análises biológicas foram realizadas pela equipe do Laboratório de Neurociências clínica da UCPel. A segunda seção da Dissertação apresenta o artigo que será submetido à *Psychological Medicine*, a fins de expandir as informações obtidas. Por fim, são apresentadas considerações finais a respeito do tema.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Avaliação de alterações genéticas no eixo HPA na resposta à Psicoterapias breves em pacientes com depressão maior.

1.2 Mestranda: Letícia Müller Dallmann

1.3 Orientador: Gabriele Cordenonzi Ghisleni

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Neurociências Clínica

1.7 Data: Dezembro de 2016

2. INTRODUÇÃO

A depressão maior (DM) é um transtorno de humor recorrente e debilitante associada a uma alta taxa de morbidade e mortalidade (SAVEANU; NEMEROFF, 2012). Por se tratar de uma doença complexa, fatores psicossociais, ambientais e genéticos, contribuem para o desenvolvimento da doença. Entretanto, a neurobiologia da DM ainda não é bem compreendida, sendo que muitos mecanismos biológicos parecem contribuir para essa neuropatologia.

A hiperatividade do eixo HPA, a qual ocorre devido a um aumento na liberação de hormônios glicocorticoides em decorrência a uma falha nos mecanismos de retroalimentação negativa do eixo, tem sido associada a patogênese da DM (PARIANTE; MILLER, 2001; SOTNIKOV et al., 2014), e na resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004). Estas alterações no eixo HPA podem causar uma inabilidade para regular e terminar uma resposta a um evento estressor, causando um desequilíbrio prejudicial ao indivíduo (JURUENA, 2014; MAXWELL; BENNETT, 2008). Dentre os hormônios liberados pelo hipotálamo, o hormônio liberador de corticotropina (CRH) é considerado um elemento chave para o funcionamento do eixo HPA, atuando via ligação aos seus receptores metabotrópicos do tipo 1 (CRHR1) e tipo 2 (CRHR2) na pituitária (NEMEROFF, 1996). Evidências têm demonstrado que variantes genéticas nos receptores para o CRH estão associados a etiologia da DM e transtornos de ansiedade (REFOJO et al., 2011; WANG et al., 2012; WEBER et al., 2015).

Entre os polimorfismos do gene CRHR1, o SNP rs110402 foi previamente associado ao risco aumentado de início precoce do primeiro episódio depressivo e padrão sazonal (PAPIOL et al., 2007), e também, foi associado com traços de ansiedade e resposta ao cortisol (MAHON; ZANDI; POTASH, 2013). Os polimorfismos rs242924

(ISHITOBI et al., 2013) e o rs242939 (LIU et al., 2006) no gene do CRHR1 também se mostraram associados com a DM. Em relação aos transtornos de ansiedade, os SNPs rs242924 (ISHITOBI et al., 2013) e rs17689918 (GOTTSCHALK; DOMSCHKE, 2016; WEBER et al., 2015) foram associados com o transtorno de pânico (TP). Neste contexto, polimorfismos em genes envolvidos na atividade do eixo HPA podem predizer um risco aumentado para o desenvolvimento da doença, bem como da resposta ao tratamento (CHING-LÓPEZ et al., 2015; WEBER et al., 2015).

Psicoterapias breves ganharam ênfase como abordagens eficazes para tratar transtornos psiquiátricos, especialmente porque elas são intervenções terapêuticas com prazo e objetivos definidos. A curta duração dos processos torna-as abordagens baratas, o que pode aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento. Ao estabelecer o foco, os objetivos dessas intervenções são determinados, bem como estratégias clínicas específicas são usadas para mudar os padrões comportamentais (BAHLS; NAVOLAR, 2004). Dentre as intervenções breves, destaca-se a Terapia cognitivo comportamental (TCC) e a Psicoterapia dinâmica suportivo-expressiva (PDSE). Estudos tem mostrado a eficácia dessas psicoterapias na remissão dos sintomas depressivos e ansiosos em relação ao tratamento farmacológico (BRESSI et al., 2010; NIEUWSMA et al., 2012).

Neste sentido, o objetivo do presente projeto foi investigar a associação do SNP rs110402 no gene CRHR1 do eixo HPA com a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, bem como nas taxas de remissão de pacientes com MDD submetidos a psicoterapia breve.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a associação do polimorfismo rs110402 no gene CRHR1 do eixo HPA com sintomas e resposta ao tratamento psicoterapêutico em pacientes com DM na cidade de Pelotas, RS.

3.2 Específicos

- *Objetivo 1:* Avaliar a associação do polimorfismo rs110402 no gene do receptor do CRHR1 do eixo HPA com a gravidade de sintomas depressivos e ansiosos envolvidos na DM.

- *Objetivo 2:* Avaliar o efeito do polimorfismo rs110402 no gene do CRHR1 do eixo HPA em resposta às psicoterapias breves em pacientes com DM.

4. HIPÓTESES

- *Hipótese 1:* O genótipo de risco (AA) do polimorfismo rs110402 no gene do receptor CRHR1 do eixo HPA será associado ao diagnóstico de DM.
- *Hipótese 2:* O genótipo de risco (AA) do polimorfismo rs110402 no gene do receptor do CRHR1 no eixo HPA estará associado com menor remissão dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com DM.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1. Estratégias de Busca

As bases de dados consultadas foram PubMed e Google Scholar. O quadro abaixo apresenta os descritores utilizados, bem como o número de artigos selecionados até agora.

Tabela 1 – Descritores

Descritores	PubMed	Google Scholar	Artigos selecionados
<i>HPA axis and depression</i>	2039		25
<i>Brief psychotherapies and depression</i>	2039		21
<i>CRHR1 and depression</i>	100		20
<i>CRHR1 and anxiety disorder</i>	81		6
<i>HPA axis and pathophysiology of depression</i>	1024		11
TOTAL DE ARTIGOS SELECIONADOS			83
TOTAL DE ARTIGOS UTILIZADOS NO PROJETO			56

No ANEXO I, encontram-se os principais artigos utilizados na elaboração do projeto.

5.2. Fundamentação Teórica

5.2.1. Depressão Maior

A DM representa um dos transtornos mentais mais comuns com uma prevalência de até 20% na população em geral (BERTON; NESTLER, 2006; LEAHY L.; COLABORADORES, 2010), sendo caracterizada pela Organização Mundial da Saúde

(OMS) como a quarta principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo (BERTON; NESTLER, 2006; WHO, 2012). Segundo a OMS, até 2020 a DM será a segunda enfermidade mais debilitante (WHO, 2012). Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V) a prevalência da DM nos Estados Unidos é em torno de 7%, podendo apresentar diferenças entre as faixas etárias, sendo três vezes maior em indivíduos entre 18 a 29 anos em relação aos indivíduos com mais de 60 anos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Com relação ao sexo, mulheres apresentam índices 1,5 a 3 vezes mais alto do que os homens, tendo seu início na adolescência. O Brasil lidera o ranking de depressão entre os países em desenvolvimento com prevalência de 10,4% (BROMET et al., 2011).

Um episódio de DM caracteriza-se por um período de pelo menos duas semanas de humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades, podendo ser humor irritável em vez de triste em crianças e adolescentes. Pelo menos quatro sintomas adicionais devem estar presentes, entre eles: mudanças no peso ou apetite, na atividade psicomotora e no sono; sentimentos de desvalia ou culpa; diminuição de energia; dificuldade para pensar, concentrar-se ou tomar decisões; ou pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida, planos ou tentativas de suicídio (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Atualmente, os critérios para o diagnóstico da DM são essencialmente clínicos pela observação dos sintomas altamente variáveis e muitas vezes contrastantes, feito através do DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Assim, dificuldades no diagnóstico e tratamento estão principalmente relacionadas a ausência de um melhor conhecimento das bases biológicas envolvidas na patofisiologia da DM, associada a uma ausência de marcadores biológicos com valor preditivo ou diagnóstico (BRANCHI; SCHMIDT, 2011).

A etiologia da depressão ainda não é completamente elucidada embora algumas hipóteses tenham sido descritas com base na patofisiologia da doença. Dentre elas, a

depleção de monoaminas foi primeiramente descrita, uma vez que inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) apresentaram eficácia na remissão dos sintomas depressivos. Além disso, estudos *postmortem* demonstram uma redução no número de transportadores e receptores pré e pós-sinápticos de serotonina no mesencéfalo e amígdala de pacientes deprimidos que não fazem uso de medicação antidepressiva (KAUFMAN et al., 2015; MANN J. et al., 1996). Entretanto, a eficácia limitada destes fármacos, podem em parte estar associadas a redução da transmissão dopaminérgica, importante na sensação de prazer e nos sintomas como anedonia, presente nos pacientes com depressão. Dessa forma, os tratamentos que aumentam a neurotransmissão de dopamina (DA), como inibidores da monoamina oxidase (MAO), e agonistas do receptor DA ou triplo agonistas, serotonina (5HT), noradrenalina (NE) e DA, podem ser uma nova abordagem para indivíduos não responsivos a terapia com SSRI. Entretanto, a pesquisa clínica com o uso de psicoterapias breves vem crescendo e demonstrando resultados promissores na remissão dos sintomas depressivos, com redução nos efeitos adversos da medicação, e potencial impacto na modulação de fatores biológicos (KAUFMANN et al., 2015; KÉRI; SZABÓ; KELEMEN, 2014; MONDIN et al., 2014).

5.2.2. Psicoterapias breves

Psicoterapias breves são uma opção eficaz para o tratamento da DM (NIEUWSMA et al., 2012). Os modelos de intervenção breve ganharam ênfase como abordagens eficazes para tratar transtornos mentais, especialmente por serem intervenções terapêuticas com prazo definido e objetivos bem delimitados. A curta duração desses processos torna-os abordagens baratas, o que pode favorecer a adesão dos pacientes ao tratamento (BAHLS; NAVOLAR, 2004).

Ao longo dos últimos anos foram surgindo novos tratamentos para a DM, entre eles a TCC, desenvolvida por Aaron Beck e a PDSE, desenvolvida por Lester Luborsky, ambos, modelos de psicoterapia breve. A TCC objetiva ajudar pacientes na identificação e alteração de pensamentos negativos e autodestrutivos, levando a uma reflexão a respeito de si ao manipular suas crenças, promovendo mudanças ao superar o estado de sofrimento. No modelo criado por Beck, as crenças constituem uma vulnerabilidade cognitiva para a DM, as quais são ativadas por eventos adversos da vida, como o estresse, o que produz pensamentos negativos específicos da visão de si, do mundo e do futuro (tríade cognitiva) levando a um humor deprimido. A psicoterapia atua modificando padrões de pensamentos distorcidos, facilitando a melhora do humor (MOR; HARAN, 2010).

A PDSE foca em questões dinâmicas apresentadas pelos pacientes, como vulnerabilidade de auto-estima, ideação e intenção suicidas, estilo explicativo pessimista e sensação de desamparo. Este modelo apresenta quatro tarefas básicas: (1) atender à formação de uma aliança; (2) formular o padrão de relacionamento básico por meio do método do tema de relacionamento conflituoso central (TRCC); (3) ajudar o paciente a chegar a uma moral geralmente mais elevada e adquirir maneiras de lidar e dominar os conflitos no TRCC; e (4) atender aos significados de separação do tratamento para que eles não interfiram com a retenção dos ganhos pelos pacientes (LUBORSKY et al., 1995).

A observação de pacientes tratados com terapia isolada ou combinada com medicação apresenta resultados muito mais satisfatórios do que os que são tratados somente com medicação, quando se trata de recaída (BASTOS et al., 2014). Embora em condições mais severas o uso de tratamento farmacológico seja indispensável, nem todos os pacientes são responsivos e alcançam a remissão dos sintomas com o uso de terapias medicamentosas com antidepressivos (HOLLON et al., 2014; KUYKEN et al., 2010). Além do mais, a variação individual na resposta ao fármaco é uma das principais

limitações do tratamento antidepressivo atual (PIGOTT et al., 2010). Dessa forma, as psicoterapias breves tem-se mostrado efetivas a longo prazo na prevenção de recaída (BOCKTING et al., 2015; ROSSO; MARTINI; MAINA, 2012) e na remissão dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com DM, bem como na modulação de moléculas biológicas (BRESSI et al., 2010; DEL GRANDE DA SILVA et al., 2016; GAZAL et al., 2013; KAUFMANN et al., 2015; MONDIN et al., 2014; MOREIRA et al., 2015; NIEUWSMA et al., 2012).

5.2.3. Eixo hipotálamo pituitária adrenal na patofisiologia da depressão maior

O eixo HPA constitui um conjunto complexo de interações entre o hipotálamo, a glândula pituitária e a glândula adrenal. Sua atividade é governada pela secreção de CRH e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, que por sua vez, ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária, estimulando, por fim, a secreção de glicocorticóides pelo córtex adrenal (NEMEROFF, 1996). Por sua vez, a ligação dos glicocorticóides aos seus receptores suprime a produção de CRH e ACTH num ciclo de retroalimentação negativa (Figura 1) (PARIANTE; LIGHTMAN, 2008).

Em humanos o CRH apresenta 41 aminoácidos, sendo sintetizado por um precursor de 91 aminoácidos, chamado pré-pró CRH (AYALA, 2002). A ação biológica do CRH é mediada por dois subtipos de receptores diferentes, ambos acoplados a proteína G, o receptor CRHR1 e o receptor CRHR2, os quais diferem-se quanto aos seus perfis farmacológicos, afinidade de ligantes e distribuição anatômica (MÜLLER et al., 2001). Estes receptores não só se ligam ao CRH, como também a outros peptídeos relacionados ao mesmo, como as urocortinas (UCN's) (HOLSBOER; ISING, 2008).

O CRHR1 é principalmente encontrado na pituitária, amígdala, hipocampo, cerebelo e córtex (KOOB; HEINRICH, 1999). Os efeitos do CRHR1 nos padrões de

potenciais de ação nos neurônios e na expressão gênica são dependentes tanto da dose de CRH liberada quanto da região cerebral na qual a estimulação está ocorrendo (WASSERMAN; WASSERMAN; SOKOLOWSKI, 2010). O gene do CRHR1 está localizado no braço longo do cromossomo 17q21-31 abrangendo 51 Kb de DNA genômico e contendo 13 éxons (BRADLEY et al., 2008). Em relação ao CRHR2, podemos dizer que o mesmo apresenta três subtipos, sendo eles, o alfa, beta e gama. Apesar de entre eles existirem diferenças estruturais ambos os subtipos apresentam características farmacológicas similares. O gene do CRHR2 está localizado no braço curto do cromossomo 17p14-15, abrangendo 30kb e contendo 12 éxons (VILLAFUERTE et al., 2002). O CRHR2 é encontrado abundantemente nos tecidos periféricos, mais especificamente no trato gastrointestinal, pulmão, ovário e nos miócitos cardíacos, apresentando uma menor quantidade no sistema nervoso central (RIVIER; GRIGORIADIS; RIVIER, 2003). Diferentemente do CRHR1, o CRHR2 apresenta elevada afinidade pelas urocortinas e pouca afinidade pelo CRH (BALE, 2005). O mesmo tem uma importante participação nos processos metabólicos envolvidos nos mecanismos de resposta para manutenção da homeostase do nosso organismo.

A desregulação do eixo HPA responsivo ao estresse é um dos achados biológicos mais documentados na DM (PARIANTE; LIGHTMAN, 2008), cuja hiperatividade pode causar uma inabilidade para regular e terminar uma resposta a um evento estressor, causando um desequilíbrio prejudicial ao indivíduo (HOLSBOER, 2000; JURUENA, 2014; MAXWELL; BENNETT, 2008; TSIGOS; CHROUSOS, 2002). A hipótese de que os antidepressivos exerçam seus efeitos clínicos por meio da modulação direta do receptor de glicocorticóide é um dos mais notáveis e inovadores modelos do mecanismo de ação de novos alvos farmacológicos, que atuam revertendo essas alterações na atividade do eixo HPA em pacientes com DM (HOLSBOER; BARDEN, 1996). Estudos têm demonstrado que a DM assim como transtornos de ansiedade como o transtorno de pânico

estão associados a uma elevada resposta ao cortisol (CHOPRA et al., 2009; HEIM et al., 2000; MCFARLANE et al., 2011; PETROWSKI et al., 2010).

Alguns estudos sugerem que variações genéticas no eixo HPA, em especial no gene do CRHR1, poderia modular a reatividade ao estresse e que a função alterada deste receptor estaria associada à psicopatologia relacionada ao estresse, particularmente aos transtornos de ansiedade e à DM (ROGERS et al., 2013). Entre os polimorfismos no gene do CRHR1, o SNP rs110402 mostrou-se associado a sintomas depressivos e ansiosos (CHING-LÓPEZ et al., 2015; DA SILVA et al., 2016; MAHON; ZANDI; POTASH, 2013; PAPIOL et al., 2007). Em relação a DM, este SNP foi associado ao início precoce do primeiro episódio depressivo e padrão sazonal (PAPIOL et al., 2007). Outros SNPs no gene CRHR1 como o rs242924 (ISHITOBI et al., 2013), rs242939 (LIU et al., 2006), rs7209436, rs242924, rs173365 e o rs17689966 (CHING-LÓPEZ et al., 2015), também foram associados a esta patologia. Ainda relacionado a DM, resultados prévios reforçam a evidência para o papel dos SNPs (rs12944712, rs110402 e rs878886) no CRHR1, sugerindo que seus efeitos podem ser modulados por sexo e tabagismo (DA SILVA et al., 2016). Em relação aos sintomas ansiosos, os SNPs rs242924 e rs17689918 no gene do CRHR1 foram associados ao transtorno de pânico (ISHITOBI et al., 2013; WEBER et al., 2015). Além disso, ainda no gene do CRHR1, os SNPs rs7209436, rs110402, e o rs242924 foram associados com o pico de resposta ao cortisol, além de haver uma interação entre traços de ansiedade e os SNPs rs7209436 e rs110402 em associação com os níveis de cortisol na linha de base (MAHON; ZANDI; POTASH, 2013).

Estudos têm demonstrado ainda, que variações genéticas no gene do CRHR1 como o genótipo GG do rs242941 e o haplótipo homozigoto GAG para três SNPs estudados (rs1876828, rs242939, rs242941) foram associados com a resposta terapêutica com fluoxetina em pacientes com DM e alta ansiedade (LIU et al., 2007). Neste contexto, estudo recente sugere ainda que concentrações de cortisol no pré-tratamento de pacientes

com DM pode prever a resposta a terapia psicológica (FISCHER et al., 2016). Assim evidências sugerem que transtornos psiquiátricos como a DM e transtornos de ansiedade podem ter início devido a situações de estresse na vida, as quais podem acionar o sistema de resposta corporal pela ativação e desregulação do eixo HPA em indivíduos geneticamente suscetíveis e desta forma mediando alguns aspectos da resistência ao tratamento observada em alguns pacientes. Dessa forma, a investigação de marcadores do eixo HPA são alvos promissores na compreensão da resposta ao tratamento em especial com psicoterapias breves, ponto ainda não elucidado na literatura.

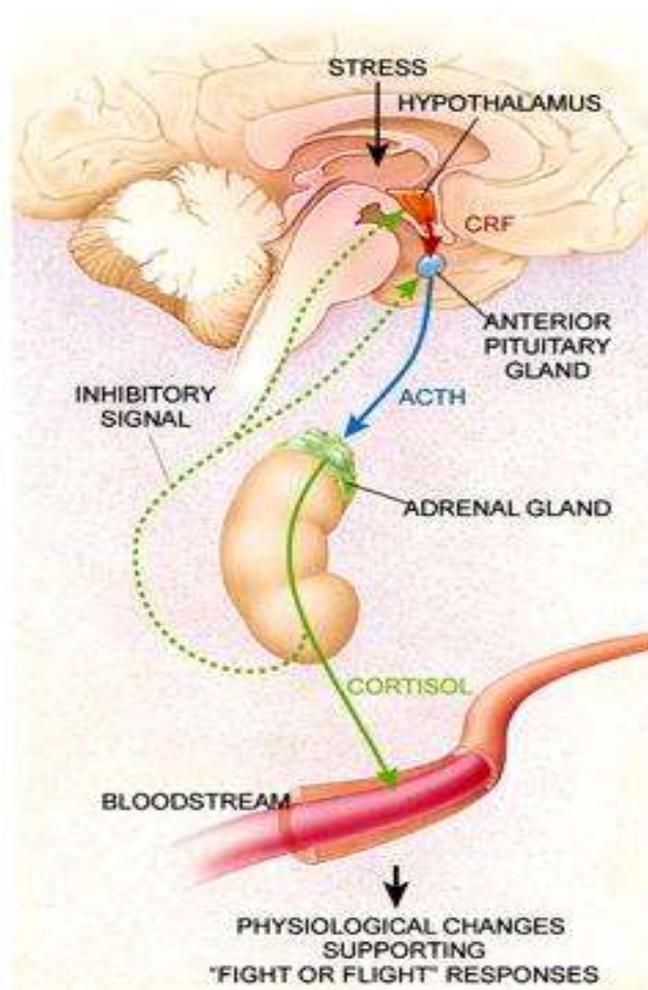


Figura 1- Atividade do eixo HPA frente resposta ao estresse.

6. METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Este estudo foi realizado a partir de uma amostra de conveniência, do qual foram realizadas as análises entre um grupo com diagnóstico de DM. Para as análises dos efeitos das psicoterapias breves no polimorfismo RS110402 no receptor do gene CRHR1 no eixo HPA em pacientes com DM o desenho experimental segue o delineamento de ensaio clínico.

6.2 Participantes (tipo de amostragem e cálculo de tamanho de amostra)

O presente projeto fez parte de estudos em andamento na Universidade Católica de Pelotas (UCPel). A captação da amostra de entrada foi obtida por conveniência, através da divulgação do estudo na rede de saúde do município, Unidades Básicas de Saúde (UBS), Centros de Atenção Psicossociais (CAPS), outros serviços de atenção à saúde do município, além de escolas e meios de comunicação da cidade. Indivíduos que apresentaram diagnóstico de DM foram captados na entrada deste estudo maior, intitulado *“Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental”* aprovado pelo CEP sob o protocolo 02855312.6.0000.5339 (ANEXO VII).

A entrevista diagnóstica foi realizada por psicólogas, doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, as quais foram previamente treinadas e receberam supervisão semanal dos coordenadores do estudo. Os participantes foram avaliados através de um questionário sócio demográfico e avaliação de histórico de doenças crônicas e psiquiátricas (ANEXO III).

O total de 1686 indivíduos procurou o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas no período de julho de 2012 a julho

de 2014, e foram agendados para avaliação psicológica. Do total de 966 avaliações psicológicas, 322 pacientes preencheram critérios para o diagnóstico de depressão, e 86 foram excluídos por algum motivo, totalizando até julho de 2015, 236 pacientes elegíveis para intervenção psicoterápica breve.

A partir destes dados, a amostra foi composta por 120 pacientes que completaram o tratamento psicoterapêutico.

6.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão englobaram, o participante estar na faixa etária entre os 18 e 60 anos de idade, aceitar participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, bem como aceitar a coleta de material biológico proposta pelo estudo.

6.2.2 Critérios de exclusão

Entre os critérios de exclusão, foi considerada a incapacidade do participante em compreender os instrumentos. 1) Estar em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico em outro local; 2) apresentar risco de suicídio; 3) fazer uso abusivo de alguma substância psicoativa; 4) quando o diagnóstico de depressão for secundário a outra patologia; 5) comorbidade com outro transtorno mental; uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos; presença de doenças autoimunes.

6.3 Procedimentos e Instrumentos

6.3.1 Desfecho primário

Diagnóstico de Depressão Maior

6.3.2 Desfecho secundário

- Psicoterapias breves

- Polimorfismo rs110402

6.3.3 Instrumentos

1) MINI-PLUS (Internacional Neuropsychiatric Interview) (ANEXO IV): Entrevista diagnóstica padronizada breve, segundo os critérios do DSM-IV e da CID-10, destinado à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, explorando sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV.

2) BDI -II (Beck Depression Inventory) (ANEXO V): Questionário de auto relato com 21 itens de múltipla escolha, utilizado para medir a severidade de sintomas depressivos.

3) BAI (Beck Anxiety Inventory) (ANEXO VI): Questionário de auto relato com 21 itens de múltipla escolha, utilizado para medir a severidade de sintomas ansiosos.

4) Questionário sócio demográfico: dentre as variáveis presentes neste, as de interesse são: idade, gênero, tabagismo, uso de álcool, escolaridade, classificação social, e história prévia de transtorno psiquiátrico.

6.4 Análise do Polimorfismo

O DNA total foi extraído de leucócitos de sangue periférico utilizando um procedimento padronizado por precipitação de sal (LAHIRI; NUMBERGER, 1991). O polimorfismo rs110402 (G/A) no gene do CRHR1 foi genotipado utilizando iniciadores e sondas contidas no Ensaio de Genotipagem Humana TaqMan Humana 40x (Life Technologies, Foster City, CA, EUA). As reações foram conduzidas numa placa de 96 poços, num volume total de reação de 5 µL utilizando 2 ng de DNA genómico, TaqMan Genotyping Master Mix 1x (Applied Biosystems) e TaqMan Genotyping Assay 1x. Em seguida, as placas foram colocadas num termociclador de PCR em tempo real (7500 Fast Real PCR System, Applied Biosystems) e aquecidas durante 10 min a 95 ° C, seguidas por 45 ciclos de 95 ° C durante 15 s e 60 ° C durante 1 min. Os ficheiros de dados de

fluorescência de cada placa foram analisados utilizando um software automatizado de chamada de alelos (SDS 2 · 0,1; Applied Biosystems).

6.5 Modelos de Intervenção

Os pacientes elegíveis receberam psicoterapia individual de 16 a 18 sessões, uma vez por semana, com cinquenta minutos de duração, em algum dos modelos de intervenção descritos abaixo. A psicoterapia foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental por psicólogos alunos do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel e foram supervisionados por pesquisadores com formação nos modelos propostos.

6.5.1 Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva

Este modelo foi composto por 18 sessões estruturado a partir da proposição de Lester Luborsky (2000), baseado na análise do padrão central de relações que cada pessoa segue ao conduzir seus relacionamentos e formulado a partir de suas narrativas de interação com outras pessoas. As técnicas utilizadas foram suportivas (objetivam manter o nível de funcionamento do paciente) e expressivas (possibilitar a expressão e compreensão dos conflitos). As principais técnicas foram: estabelecer a aliança terapêutica, formular e responder aos padrões centrais de relacionamento, responder as esferas de relacionamento, contextualizar o sintoma no padrão conflitual e trabalhar a separação.

6.5.2 Psicoterapia Cognitivo Comportamental

Foi composto de 16 sessões estruturadas de acordo com a proposta de Aaron Beck (1997). Em geral, cada sessão do presente modelo psicoterapêutico seguiu um roteiro que se iniciou pela checagem do humor do paciente, seguida de uma retomada da sessão

anterior, estabelecimento da agenda da sessão, revisão das tarefas de casa, discussão dos itens da agenda, estabelecimento da tarefa de casa, resumo final e devolução.

6.6 Análise de dados

Para analisar os dados, utilizou-se o Open Data Kit Collect 1.1.7 e, depois, o software SPSS 22 para tratamento estatístico. As frequências alélicas e genóticas foram realizadas pela contagem direta e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi calculado utilizando o teste do Qui-quadrado. A análise univariada foi utilizada para descrever a amostra. As comparações de frequências alélicas e genóticas entre os grupos de pacientes foram avaliadas pelo teste Qui-quadrado. As características sociodemográficas de acordo com os genótipos foram comparadas utilizando o teste t de Student ou Qui-quadrado, conforme apropriado. Para as diferenças entre as pontuações no BAI e BDI ao longo do tratamento foi utilizado o teste de t de Student de amostras pareadas. P-valor abaixo de 0,05 foram considerados associados com o resultado.

6.7 Aspectos éticos

Neste protocolo de pesquisa foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinarão um termo de “Consentimento livre e esclarecido” (ANEXO II). Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados.

As pessoas que apresentaram risco de suicídio ou uso abusivo de substâncias psicoativas na avaliação inicial ou no decorrer do processo terapêutico foram encaminhadas para o Hospital Espírita de Pelotas ou CAPS AD. Além disso, na avaliação realizada após a intervenção, aqueles que permaneceram com os sintomas do transtorno

mental para o qual receberam atendimento foram encaminhados para os serviços de saúde mental do município. O presente projeto fez parte de outros estudos que tiveram seus protocolos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel e que foram desenvolvidos no HUSFP e Clínica Psicológica da UCPel.

6.7.1 Riscos

A presente proposta apresentou riscos mínimos a saúde dos participantes, em respeito a coleta de sangue.

6.7.2 Benefícios

Aqueles participantes diagnosticados com algum transtorno psiquiátrico foram, entretanto, beneficiados através do encaminhamento para tratamento no serviço de saúde mais adequado para sua situação (CAPS, Unidades Básicas de Saúde, APESM, CAPS AD, Hospital Espírita de Pelotas). As coletas do material biológico tiveram acompanhamento técnico adequado e no caso de qualquer complicação ocasionada pela coleta de sangue, o participante foi encaminhado para atendimento especializado vinculado à Universidade Católica de Pelotas (Campus da Saúde). Os participantes obtiveram ao entrarem no estudo o diagnóstico clínico especializado, realizado por profissionais devidamente treinados.

6.8 Cronograma

ATIVIDADES	1º Sem 2015	2º Sem 2015	1º Sem 2016	2º Sem 2016
Revisão de literatura	X	X	X	X
Elaboração do projeto		X		
Qualificação do projeto		X		
Análise do polimorfismo		X	X	
Análise dos dados			X	
Redação do artigo			X	X
Defesa				X

6.9 Orçamento

<i>Produto</i>	<i>Valor total</i>
<i>Material de Consumo</i>	
Material para Genotipagem no Real Time PCR (Master Mix, SNP Genotyping Assay)	3.700,00
Total	3.700,00

7. REFERÊNCIAS

AYALA, A. R. Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 619–625, 2002.

BAHLS, S. C.; NAVOLAR, A. B. B. Terapia Cognitivo-Comportais: Conceitos e pressupostos teóricos. **Revista Eletrônica de Psicologia**, v. 04, p. 1–11, 2004.

BALE, T. L. Sensitivity to stress: Dysregulation of CRF pathways and disease development. **Hormones and Behavior**, v. 48, n. 1 SPEC. ISS., p. 1–10, 2005.

BASTOS, A. G. et al. The efficacy of long-term psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. **Psychotherapy Research**, n. September 2014, p. 37–41, 2014.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Archives of general psychiatry**, v. 4, p. 561–571, 1961.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **Journal of Consulting and clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893–897, 1988.

BECK, A. T. **Terapia Cognitiva da Depressão**. [s.l.] Artes Médicas, 1997.

BOCKTING, C. L. H. et al. Enduring effects of Preventive Cognitive Therapy in adults remitted from recurrent depression: A 10 year follow-up of a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 185, p. 188–194, 2015.

BRADLEY, R. G. et al. Influence of Child Abuse on Adult Depression. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 2, p. 190–200, 2008.

BRESSI, C. et al. Short-Term Psychodynamic Psychotherapy Versus Treatment as Usual for Depressive and Anxiety Disorders. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 198, n. 9, 2010.

CHALMERS, D. T. et al. Corticotrophin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design. **Trends in pharmacological sciences**, v. 17, n. 4, p. 166–72, 1996.

CHEN, R. et al. Expression Cloning of a Human Corticotropin-Releasing-Factor Receptor Author (s): Ruoping Chen , Kathy A . Lewis , Marilyn H . Perrin and Wylie W . Vale Source : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , Published. **National Academy of Sciences**, v. 90, n. 19, p. 8967–8971, 1993.

CHING-LÓPEZ, A. et al. Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 2743–2754, 2015.

CHOPRA, K. K. et al. Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1235–1241, 2009.

CUIJPERS, P. et al. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 159, p. 118–126, 2014.

DA SILVA, B. S. et al. Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status. **Journal of Affective Disorders**, v. 205, p. 282–288, 2016.

DEL GRANDE DA SILVA, G. et al. Pro-inflammatory cytokines and Psychotherapy in Depression: results from a randomized clinical trial. **Journal of Psychiatric Research**, v. 75, p. 57–64, 2016.

DRIESSEN, E. et al. Clinical Psychology Review The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis. **Clinical Psychology Review**, v. 30, n. 1, p. 25–36, 2010.

FISCHER, S. et al. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, 2016.

GAZAL, M. et al. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: A pilot study. **Psychiatry Research**, v. 209, n. 3, p. 742–745, 2013.

GENG, L. et al. Influence of genetic polymorphisms involved in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and their interactions with environmental factors on antidepressant response. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 20, n. 3, p. 237–43, 2014.

GOTTSCHALK, M. G.; DOMSCHKE, K. Novel developments in genetic and epigenetic mechanisms of anxiety. **Current opinion in psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 32–8, 2016.

GUIDI, J.; TOMBA, E.; FAVA, G. A. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 2, p. 128–137, 2016.

HEIM, C. et al. Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual. **Jama**, v. 284, n. 5, p. 592–597, 2000.

HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1023–1039, 2001.

HOLLON, S. D. et al. Effect of Cognitive Therapy With Antidepressant Medications vs Antidepressants Alone on the Rate of Recovery in Major Depressive Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 37203, n. 10, p. 1–8, 2014.

HOLSBOER, F. et al. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. **Neuroendocrinology**, v. 62, p. 340–347, 1995.

HOLSBOER, F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression.

Neuropsychopharmacology, v. 23, n. 5, p. 477–501, 2000.

HOLSBOER, F.; BARDEN, N. Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary Adrenocortical Regulation. **Endocrine Reviews**, v. 17, n. 2, p. 187–205, 1996.

HOLSBOER, F.; ISING, M. Central CRH system in depression and anxiety - Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. **European Journal of Pharmacology**, v. 583, n. 2-3, p. 350–357, 2008.

ISHITOBI, Y. et al. Erratum: Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 162, n. 1, p. 78–85, 2013.

JURUENA, M. F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy and Behavior**, v. 38, p. 148–159, 2014.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 189–201, 2004.

KAUFMANN, F. N. et al. Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depression disorder. **Biological Psychology**, v. 110, p. 175–181, 2015.

KELLER, J. et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular psychiatry**, v. 2, n. July 2015, p. 1–10, 2016.

KOOB, G. F.; HEINRICHS, S. C. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. **Brain Research**, v. 848, n. 1-2, p. 141–152, 1999.

KUYKEN, W. et al. Study protocol for a randomized controlled trial comparing mindfulness-based cognitive therapy with maintenance anti-depressant treatment in the prevention of depressive relapse/recurrence: the PREVENT trial. **Trials**, v. 11, n. 1, p. 99, 2010.

LAHIRI, D. K.; NUMBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 19, p. 5444, 1991.

LIU, Z. et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. **Neuroscience Letters**, v. 404, n. 3, p. 358–362, 2006.

LIU, Z. et al. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. **Neuroscience Letters**, v. 414, n. 2, p. 155–158, 2007.

LUBORSKY, L. et al. **Supportive expressive Dynamic Psychotherapy of Depression: A Time-Limited Version**. 1. ed. New York: [s.n.].

LUBORSKY, L. **Principles of Psychoanalytic Psychotherapy: A Manual for SupportiveExpressive Treatment**. [s.l.] Perseus Books, 2000.

MAHON, P.; ZANDI, P.; POTASH, J. Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 227, n. 2, p. 231–241, 2013.

MAXWELL, R.; BENNETT, A. O. Stress and anxiety in schizophrenia and depression: glucocorticoids, corticotropin-releasing hormone and synapse regression. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 42, n. 12, p. 995–1002, 2008.

MCFARLANE, A. C. et al. Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 5, p. 720–727, 2011.

MODELL, S. et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. 253–262, 1998.

MONDIN, T. C. et al. Effects of cognitive psychotherapy on the biological rhythm of patients with depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 155, n. 1, p. 142–148, 2014.

MOREIRA, F. P. et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. **Journal of Neuroimmunology**, v. 285, p. 143–146, 2015.

MÜLLER, M. B. et al. Expression of CRHR1 and CRHR2 in mouse pituitary and adrenal gland: implications for HPA system regulation. **Endocrinology**, v. 143, n. 8, p. 3179–3182, 2001.

MÜLLER, M. B. et al. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 10, p. 1100–7, 2003.

NEMEROFF, C. B. et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. **Science**, v. 226, n. 4680, p. 1342–1344, 1984.

NEMEROFF, C. B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. **Mol Psychiatry**, v. 1, p. 336–342, 1996.

NIEUWSMA, J. et al. Brief Psychotherapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 43, n. 2, p. 129–151, 2012.

PAPIOL, S. et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. **Journal of Affective Disorders**, v. 104, n. 1-3, p. 83–90, 2007.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464–468, 2008.

PARIANTE, C. M.; MILLER, A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. **Biological Psychiatry**, v. 49, n. 5, p. 391–404, 2001.

PARKER, K. J.; SCHATZBERG, A. F.; LYONS, D. M. Neuroendocrine aspects of

- hypercortisolism in major depression. **Hormones and Behavior**, v. 43, n. 1, p. 60–66, 2003.
- PETROWSKI, K. et al. A striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 414–421, 2010.
- PIGOTT, H. E. et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: Current status of research. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 79, n. 5, p. 267–279, 2010.
- REFOJO, D. et al. Glutamatergic and Dopaminergic Neurons Mediate Anxiogenic and Anxiolytic Effects of CRHR1. **Science**, v. 333, n. 6051, p. 1903–1907, 2011.
- REUL, J. M. H. M.; HOLSBOER, F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 23–33, 2002.
- RIVIER, C. L.; GRIGORIADIS, D. E.; RIVIER, J. E. Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2396–2403, 2003.
- ROGERS, J. et al. CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 6, p. 700–7, 2013.
- ROSSO, G.; MARTINI, B.; MAINA, G. Brief dynamic therapy and depression severity: A single-blind, randomized study. **Journal of affective disorders**, v. 147, p. 1–6, 2012.
- SAAVEDRA, K. et al. Epigenetic modifications of major depressive disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1–20, 2016.
- SOTNIKOV, S. et al. Blunted HPA axis reactivity reveals glucocorticoid system dysbalance in a mouse model of high anxiety-related behavior. **Psychoneuroendocrinology**, v. 48, p. 41–51, 2014.
- TIMPL, P. et al. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. **Nature genetics**, v. 19, n. 2, p. 162–166, 1998.
- TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, n. 4, p. 865–871, 2002.
- VAN PETT, K. et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. **Journal of Comparative Neurology**, v. 428, n. 2, p. 191–212, 2000.
- VENTURA-JUNCÁ, R. et al. Relationship of cortisol levels and genetic polymorphisms to antidepressant response to placebo and fluoxetine in patients with major depressive disorder: a prospective study. **BMC psychiatry**, v. 14, p. 220, 2014.
- VILLAFUERTE, S. M. et al. Gene-based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. **American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics**, v. 114, n. 2, p. 222–226, 2002.

VREEBURG, S. A. et al. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 6, p. 617–626, 2009.

WAN, Q. et al. Histone modifications of the Crhr1 gene in a rat model of depression following chronic stress. **Behavioural Brain Research**, v. 271, p. 1–6, 2014.

WANG, X. D. et al. Early-life stress-induced anxiety-related behavior in adult mice partially requires forebrain corticotropin-releasing hormone receptor 1. **European Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 3, p. 2360–2367, 2012.

WASSERMAN, D.; WASSERMAN, J.; SOKOLOWSKI, M. Genetics of HPA-axis, depression and suicidality. **European Psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 278–280, 2010.

WEBER, H. et al. Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder : Evidence for biased fear processing. **Molecular Psychiatry**, n. April, p. 1–10, 2015.

WONG, M. L. et al. Localization of corticotropin- releasing hormone (CRH) receptor mRNA in adult rat brain by in situ hybridization histochemistry. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 2275–8, 1994.

ARTIGO

O artigo foi submetido à revista *Psychological Medicine*, com fator de impacto 5.491.

Psychological Medicine

Genetic variation in CRHR1 gene predicts response to brief therapies in major depressive patients.

Letícia Müller Dallmann¹, Mariane Lopez Molina¹, Clarissa Ribeiro Bastos¹, Bertha Bock¹, Aline Venzke¹, Karen Jansen¹, Carolina David Wiener¹, Fernanda Nedel¹, Jean Pierre Oses¹, Ricardo Azevedo da Silva¹, Luciano Dias de Matos Souza¹, Gabriele Ghisleni^{1*}

¹Laboratório de Neurociências Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

*Autor correspondente: Gabriele Ghisleni

E-mail: Ghisleni.g@gmail.com

Laboratório de Neurociências Clínicas

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C

CEP 96015-560

Fone: +55 53 2128-8031

Fax: +55 53 2128 8229

Abstract

Background. Brief psychotherapies have been considered an effective alternative of treatment for major depression disorder (MDD), although some patients are less responsive to treatment. Malfunctioning of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) axis has been associated with psychiatric disorders, and can predict treatment response. However, there is no evidences on the impact of genetic variations on psychotherapeutic response. So, in this study we aim to evaluate the effectiveness of brief psychotherapies on depressive and anxiety symptoms according to genotypes of the polymorphism rs110402 in the CRHR1 gene.

Methods. The sample consisted of 120 individuals with major depression, who completed the psychotherapeutic treatment in a randomized clinical trial conducted in a Mental Health Ambulatory (Pelotas/Brazil). Patients were randomized between two intervention models and were analyzed by the Beck Depression Scale (BDI-II) and Beck Anxiety Inventory (BAI). Genetic analysis of rs110402 polymorphism in the CRHR1 gene was performed in the real time PCR.

Results. Our study showed that patients carrying the AA genotype of rs110402 polymorphism presented lower response rate of depressive symptoms related to those carrying the G allele (7.14 ± 13.19 and 14.88 ± 13.01 , respectively; $p \leq 0.002$). The same effect was observed in the anxiety response rate according to genotypes (1.14 ± 11.95 for AA and 10.10 ± 11.13 for G allele; $p \leq 0.001$).

Conclusions. We can conclude that genetic variation in HPA axis are an important point to be considered as a predictor of treatment response. Further studies should be conducted to verify this association and further analysis in others genes of HPA axis could clarify our hypothesis.

Key words: Major depression disorder, brief psychotherapies, HPA axis, CRHR1.

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a common and serious psychiatric condition with a prevalence around 20% in the general population (Berton & Nestler, 2006; Leahy *et al.* 2010), and higher comorbidity with anxiety disorders (APA, 2014). Pharmacological and psychological treatment, alone or in combined intervention are effective in response of depressive and anxious symptoms (Bastos *et al.* 2014; Guidi *et al.* 2016; Karyotaky *et al.* 2016). However, the individual variation in drug response are major limitations of current antidepressant treatment (Pigott *et al.* 2010). Thus, brief psychotherapies have been considered an effective alternative for psychiatric disorders, with low cost, faster response and less side effects than pharmacological treatments (Driessen *et al.* 2010; Bastos *et al.* 2014; Guidi *et al.* 2016). Moreover, during the acute phase, brief psychotherapies appear to have an enduring effect that protects patients against relapse and perhaps recurrence following the end of treatment (Bockting *et al.* 2015). Recently, studies have been showing the potential of brief psychotherapies in modulation of biological markers suggested to be involved in the pathophysiology of MDD (Kaufmann *et al.* 2015; Moreira *et al.* 2015; Del Grande da Silva *et al.* 2016).

Although the etiology of depression is complex and not yet fully established, alterations in the activity of hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) axis that is related to stress responses has been extensively studied in the context of psychiatric disorders (Nemeroff *et al.* 1984; Parker *et al.* 2003; Vreeburg *et al.* 2009; Keller *et al.* 2016). The corticotropin-releasing hormone (CRH), a key molecule mediating the stress response by activation of HPA axis, has been associated with mood and anxiety disorders via activation of CRH receptor type 1 (CRHR1) and type 2 (CRHR2) in extra hypothalamic areas (Chen *et al.* 1993; Chalmers *et al.* 1996; Van Pett *et al.* 2000; Reul & Holsboer, 2002). Furthermore, genetic alterations in CRHR1 are demonstrated by

increased vulnerability of depressive and anxious symptoms (Refojo *et al.* 2011; Wang *et al.* 2012; Weber *et al.* 2015; Gottschalk & Domschke, 2016).

In particular, the polymorphism rs110402 in the CRHR1 gene, an intronic A to G SNP, has been associated with individual differences in HPA axis function as well as stress-related risk for depression (Heim *et al.* 2009; Cicchetti *et al.* 2011; Bradley *et al.* 2016). The rs110402 was associated with higher baseline cortisol and higher trait anxiety only among individuals with the common homozygous genotype (GG) (Mahon *et al.* 2013). Using a Dex/CRH test paradigm, subjects homozygous for the common allele had higher cortisol response than those with heterozygous or rare genotypes, only among subjects reporting moderate to severe childhood trauma (Tyrka *et al.* 2009). On the other hand, the homozygous for the rare allele (A) of rs110402 SNP was associated with early age of onset for the first depressive episode and higher risk to develop seasonal pattern episodes (Papiol *et al.* 2007). Although the mechanisms by which rs110402 affect the function of CRHR1 is presently unknown, rs110402 variants may affect the regulation of this receptor, resulting in increased stress vulnerability and altered neural activity, being crucial to our study.

Pharmacogenetics studies have been evaluated the impact of genetics variations in the moderation of antidepressant treatments (Holsboer & Barden, 1996; Liu *et al.* 2007). Therefore, considering the great impact of brief psychotherapies on depressive and anxious symptoms and the absence of studies relating the genetic modulation of psychotherapeutic response, in this study we aim to investigate the association of the rs110402 variants in the CRHR1 gene with the depressive and anxiety symptoms in the treatment response of patients diagnosed with MDD submitted to brief psychotherapy treatment.

Methodology

Study design and participants

This sample consisted of 120 depressed patients aged 18-60 years who participated and completed treatment in a randomized clinical trial conducted in a mental health ambulatory (Pelotas/Brazil), raised at the entrance of a larger study conducted by the Catholic University of Pelotas (UCPel), that sought to evaluate the effectiveness of two brief psychotherapies for MDD. The capture of the sample was obtained by convenience, through the dissemination of the study in the municipal health network, Basic Health Units (BHU), Psychosocial Care Centers (PCC), other care services to the municipality's health, as well as schools and media city.

Sample selection was previously described in the literature (Del Grande da Silva *et al.* 2016). Every patient responded to a questionnaire about gender, age, schooling (years), socioeconomic status, current use of psychiatric medication, chronic clinical disorders (spinal problems, arthritis or rheumatism, cancer, diabetes, bronchitis or asthma, hypertension, cardiac problems, kidney insufficiency, tuberculosis, tendinitis or synovitis, cirrhosis, or other), current tobacco use/abuse, and current alcohol abuse. MDD and comorbidities were evaluated by a Psychologist previously trained regarding evaluation methods.

Patients who were diagnosed with MDD were included in the clinical trial if they had signed informed consent and if they fulfilled the inclusion criteria: (1) MDD was the only or the most distressing current disorder; (2) the patient agreed to the treatment and with blood collection; (3) the patient was not currently using or had used any antidepressant medication in the two months prior to the treatment; (4) the patient did not present moderate or severe suicide risk; (5) there was no dependence of alcohol and/or abuse of illegal substances; (6) there were no psychotic symptoms. Thus only patients with mild or moderate depression were included in the trial.

The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. The study design was approved by the ethics committee of the Catholic University of Pelotas, which is associated to the National Committee of Ethics in Research (National Counsel of Ethics in Research – CONEP) under the protocol number 66006 from July 2012. Also, informed consent of the participants was obtained after the nature of the procedures had been fully explained.

Interventions

The patients recruited received individual psychotherapy with a duration of fifty minutes, allocated to the Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy (SEDP) with eighteen sessions or Cognitive Behavioral Therapy (CBT) with sixteen sessions. SEDP was structured from the proposition of Luborsky (2000), based on the analysis of the central pattern of relationships in which each person follows in conducting their relationships and is formulated from their narratives of interaction with other people. According to the proposal of Beck *et al.* (1997), the CBT follows a script that starts by checking the patient's mood, followed by a resumption of the previous session, establishment of the session agenda, review of the homework, discussion of the agenda items, establishment of the homework, final summary and return. Senior psychology students conducted the interventions after specific training with experienced professionals on two models of psychotherapy and attended to weekly supervision meetings.

Data collection

Data collection occurred from July 2012 to June 2015. Instruments on depressive and anxiety symptoms as well as blood samples were obtained at baseline, middle and post-treatment (sessions 1, 10 and 16 or/18) of psychotherapeutic treatment. Samples were obtained at a proper lab at the University, on the same Campus of the Psychological

Clinic from the Catholic University of Pelotas, where psychotherapy sessions were carried out.

Outcomes

The severity of depressive symptoms was measured by the Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck *et al.* 1996) and the severity of anxious symptoms was measured by the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck *et al.* 1988). Both consist of 21 questions about how the individual has felt in the last week expressed in common symptoms. The responses that most closely resemble the individual's mental state should be signaled. The instruments were applied at the baseline and in the post-treatment.

Molecular analyses

Total DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a standardized salting-out procedure (Lahiri & Nurnberger, 1991). CRHR1 rs110402 (G/A) SNP was genotyped using primers and probes contained in the 40x Human Custom TaqMan Genotyping Assay (Life Technologies, Foster City, CA, USA). The reactions were conducted in a 96-well plate, in a total 5 µl reaction volume using 2 ng of genomic DNA, TaqMan Genotyping Master Mix 1x (Applied Biosystems), and Custom TaqMan Genotyping Assay 1x. Then plates were positioned in a real-time PCR thermal cycler (7500 Fast Real PCR System; Applied Biosystems) and heated for 10 min at 95°C, followed by 45 cycles of 95°C for 15 s and 60°C for 1 min. Fluorescence data files from each plate were analyzed using automated allele-calling software (SDS 2.0.1; Applied Biosystems).

Statistical Analysis

Genotype frequencies and deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) were assessed using the χ^2 test. Simple frequencies were realized to socio-demographic and clinical characteristics of the sample. The differences in socio-demographic and clinical characteristics according to genotype groups were tested by

Student's *t*-test and χ^2 . Differences between BAI and BDI scores along the time according to genotype distribution were evaluated by Student's *t*-test. Linear regression was used to verify the association between the treatment response and genotypes of rs110402 using BAI and BDI response rate as dependent variables and gender, ethnicity, genotypes, model of therapy, illness time, and personality disorders as independent variable. *P*-value below 0.05 were considered associated with the outcome. Analyses were conducted in the software SPSS version 21 and the GraphPad Prism 6.0 for Windows.

Results

The sociodemographic and clinical characteristics of the depressive population are summarized in Table 1. Of 120 subjects, 92 (76.7%) were female, the majority Caucasian 101 (84.2%), with a mean age of 36 ± 11.4 years and education of 11.6 ± 3.61 years. Eighty-eight (73.3%) used some previous psychiatric treatment and 61 (50.8%) belonging to intermediate or low socioeconomic class. The depressive (BDI) and anxiety (BAI) scores in our sample in the pre-treatment had a mean value of 31.9 ± 11.12 and 22.14 ± 12.84 , respectively. Sixty-five (54.16%) individuals received the SEDP and 55 (45.83%) received CBT. The genotypes distribution of rs110402 polymorphism in CRHR1 gene was 22 (18.3%) subjects for AA genotype, 63 (52.5%) for GA genotype and 35 (29.2%) for GG genotype. Genotypes of the rs110402 SNP were in HWE ($\chi^2 = 0.468$; $p = 0.493$). The dominant model was used to further analysis since depressive and anxiety symptoms presented significant differences in the post-treatment between AA and GA/GG genotypes (data not shown). Table 2 represents the sociodemographic and clinical characteristics of MDD subjects according to AA or AG/GG genotypes of rs110402, where no association was observed between genotype distribution and gender ($p = 0.362$), age ($p = 0.768$), ethnicity ($p = 0.991$), socioeconomic class ($p = 0.534$), education ($p = 0.968$) and model therapy ($p = 0.453$) (Table 2).

Our results showed no association between the genotypes AA and AG/GG of rs110402 SNP and depressive (32.5 ± 10.31 and 31.81 ± 11.34 ; respectively; $p = 0.795$) or anxiety scores (20.95 ± 13.45 and 22.41 ± 12.76 ; respectively; $p = 0.633$) in the pre-treatment (Figure 1A and 1B, respectively). However, the impact of rs110402 variants over time demonstrate that carriers of AA genotype presented higher scores of depressive symptoms than those carrying G allele in the 10th week of treatment (23.30 ± 14.74 and 29.63 ± 11.22 , respectively; $p = 0.030$) and post-treatment (25.36 ± 13.62 and 16.99 ± 13.71 , respectively; $p = 0.011$) (Figure 1A). Anxiety symptoms did not differ between genotypes in the 10th week of treatment (20.18 ± 14.81 and 16.59 ± 11.66 , respectively; $p = 0.218$), but subjects carrying the AA genotype presents higher scores of anxiety than those with G allele in the post-treatment (19.82 ± 14.32 and 12.41 ± 10.66 , respectively; $p = 0.007$) (Figure 1B).

Our results show that patients with AA genotype had lower depression response rate (7.14 ± 13.19) than those with G allele (14.88 ± 13.01 ; $p = 0.002$) (Figure 2A). The same is observed for the anxiety response rates, where patients carrying the AA genotype presented lower response (1.14 ± 11.95) related to those carrying G allele (10.10 ± 11.13 , $p \leq 0.001$) (Figure 2B). Linear regression analysis showed that AA genotype is an independent risk factor for psychotherapy treatment response for both depressive ($\beta = -8.058$; $p = 0.031$) and anxiety symptoms ($\beta = -10.577$; $p = 0.001$). Important to note that no significant differences were observed between response rate and genotypes for the two models of brief psychotherapy used in this study.

Discussion

Given the importance of genetic factors involved in the etiology of MDD, several association studies have been conducted with the hope of identifying key genes considered to be at risk for the development of the disease, and predictors of treatment

response (Saavedra *et al.* 2016). Although psychological therapies are among the most effective treatments for depressive disorders, around 50% of patients do not respond to psychotherapeutic interventions (Cuijpers *et al.* 2014). Here, we showed for the first time that genotypes of rs110402 SNP in CRHR1 gene could predict psychotherapeutic treatment response in depressive subjects, with no association with severity of symptoms in MDD patients.

An extensive number of studies showed that dysregulation of the HPA axis with altered negative feedback control contributes to the risk of affective disorders, and are suggested to be genetically determined (Holsboer *et al.* 1995; Modell *et al.* 1998). Some authors suggest that genetic variation at CRHR1 could modulate reactivity to stress, and that altered CRHR1 function would be associated with stress-related psychopathology, particularly anxiety and depressive disorders (Rogers *et al.* 2013). Homozygous mutants mice for CRHR1, showed a key role of this receptor in mediating stress response, with atrophied medulla of the adrenal gland, reduced stress-induced release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone, as well as increased exploratory activity and reduced anxiety-related behavior (Timpl *et al.* 1998). In a high anxiety-related behavior mouse a blunted HPA axis reactivity reveals glucocorticoid system disturbance where higher expression of the glucocorticoid receptor (GR/Nr3c1) and decreased CRHR1 expression were observed in the pituitary (Sotnikov *et al.* 2014). Furthermore, studies suggest that anxiety-related behavior can be modulated by limbic CRHR1, providing an evidence for an independent mechanisms of HPA system in the neuroendocrine adaptation of stress (Müller *et al.* 2003).

Previous studies suggest that CRHR1 gene might be associated with susceptibility for MDD although the data are controversial (Liu *et al.* 2006; Ishitobi *et al.* 2012; Ching-López *et al.* 2015; da Silva *et al.* 2016). The TAT haplotype formed by rs7209436, rs110402, rs242924 was particularly protective against developing depression in two

independent, ethnically different populations (Bradley *et al.* 2008; Polanczik *et al.* 2009). All three SNPs are in very high linkage disequilibrium in both African American and European American samples, and in this way is difficult to pinpoint one of these SNPs as the functional variant. Da Silva *et al.* (2016) provide additional evidence that A allele of rs110402 have protective effect for MDD in women and nonsmokers. In addition, analysis of five SNPs (rs17689966, rs173365, rs7209436, rs110402, rs242924) located in the CRHR1 gene showed a significantly increase of MDD risk for TATGA haplotype combination (Ching-López *et al.* 2015).

The rs110402 and rs242924 showed a significant interaction with child abuse in the prediction of cortisol response to the dexamethasone/CRH test, in which GG genotype for both SNPs were linked to higher cortisol responsiveness (Tyrka *et al.* 2009). Moreover, the rs110402 A allele was protective against developing depression after childhood trauma as well as associated with decreased cortisol response in the dexamethasone/CRH test in men (Heim *et al.* 2009). In contrast, women exposure to childhood trauma carrying A allele exhibited increased cortisol response related to men (Heim *et al.* 2009). Individuals carrying A allele of rs110402 in response to trier social stress test also had lower peak cortisol response on average than those with either a heterozygous or common homozygous genotype, and higher anxiety was associated with higher baseline cortisol only among individuals with the GG genotype of rs110402 (Mahon *et al.* 2013). Maltreated children with two copies of the CRHR1 TAT haplotype (rs7209436, rs110402, rs242924) evinced a flattened slope in cortisol across the day, demonstrating gene and environment effects of CRHR1 and early abuse on cortisol dysregulation in childhood. However, the gene and environment effects on internalizing symptoms is only evidenced in maltreated children who had two copies of the TAT haplotype of CRHR1 and the l/l genotype of 5-HTTLPR (Cicchetti *et al.* 2011).

On the other hand, TAT haplotype formed by all three top markers (rs7209436, rs110402, rs242924) interacts with physical neglect, increasing the scores of depressive symptoms (Grabe *et al.* 2010). Authors also showed that rs110402 showed a trend for interaction with physical neglect in the gender stratified analysis. Ishitobi *et al.* (2012) studying 5 SNP with strong linkage disequilibrium in CRHR1 gene showed that TATGG haplotype (rs7209436, rs110402, rs242924, rs242940, rs173365) and TA haplotype of rs7209436 and rs110402 were positively associated with MDD, with no evidenced interaction between childhood maltreatment and MDD. In addition, results showed that AA homozygous for rs110402 had nearly 3 times more risk to develop seasonal pattern episodes and early age onset of the first depressive episode than those carrying G allele, and have no effect on antidepressant response (Papiol *et al.* 2007).

Clinical response to pharmacological treatment for MDD was proposed to modulate the HPA axis (Holsboer *et al.* 1996). In this context, the CRHR have been considered a target candidates in the pharmacogenetic studies for MDD (Wong *et al.* 1994; Liu *et al.* 2007). When analyzing genetic polymorphisms in candidate genes associated with the HPA axis, as well as their interactions with environmental stressors in the antidepressant response, no significant results could be replicated for rs110402, whilst the functional rs28364032 SNP at 3'UTR showed a significant association with remission after antidepressant treatment (Geng *et al.* 2014). Results demonstrated that the rs242941 G/G genotype and homozygous GAG haplotype of rs1876828, rs242939 and rs242941, are associated with fluoxetine short-term therapeutic response in MDD patients with high-anxiety (Liu *et al.* 2007). Homozygosity for the GAG haplotype in high-anxiety group, was also associated with greater reduction in anxiety and depressive scores compared to heterozygous after antidepressant treatment (Licinio *et al.* 2004). Moreover, findings suggest that hypothalamic increases in CRHR1 expression in an animal model of chronic unpredictable mild stress occurs by the decrease in the repressive chromatin

methylation, showing evidence for novel insight in to therapeutic approaches to treat depression (Wan *et al.* 2014). So, responsiveness could be influenced by genetic polymorphisms or epigenetic modifications that interfere with the normal function of some genes of the HPA axis, limiting the normalization induced by antidepressants. Interestingly, findings from a recent meta-analysis suggest that depressed patients with elevated HPA functioning are less likely to respond to psychotherapy, while findings for anxiety disorders were yet inconclusive, suggesting that cortisol effects could be linked to cognitive functioning (Fischer & Cleare, 2015; Fischer & Cleare, 2017). In this context, our results demonstrate for the first time a worst psychotherapeutic response evaluated by depressive and anxiety traits for those individuals carrying the A allele. So, the definitive role of CRHR1 in the treatment outcomes may contribute to individual differences observed in response rates.

It is well known that psychological therapies are among the most effective treatments for depressive disorders, with most evidence focusing on CBT (Cuijpers *et al.* 2014). Importantly, although studies have been showed the potential of brief psychotherapies in the modulation of biological markers associated to the etiology of MDD (Bressi *et al.* 2010; Nieuwsma *et al.* 2012; Gazal *et al.* 2013; Kéri *et al.* 2014; Kaufmann *et al.* 2015; Moreira *et al.* 2015; Del Grande da Silva *et al.* 2016), few published studies considered the HPA axis in response to psychotherapeutic treatment. Taken together, our findings suggest that genetic variation in HPA axis may predict response to brief psychotherapies in patients with MDD. The low number of patients that finished the psychotherapy should be considered as a study limitation. Moreover, future research may consider the HPA axis functioning, such as cortisol concentrations according to genotypes distribution.

Role of the Funding Source

This study was partly funded by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Acknowledgements

The authors wish to thank the Brazilian Government for supporting the present research, all the participants of the research, and all the research team from the Post-graduation Program in Health and Behavior from the Catholic University of Pelotas.

Legend

Figure 1: BDI scores (A) and BAI scores (B) according to genotypes of rs110402 within CRHR1 gene along the time of brief psychotherapy treatment. $P < 0.05$ comparing the average between groups.

Figure 2: Depressive response rate evaluated by BDI scores (A) and anxious response rate evaluated by BAI scores (B) according to genotype distribution of rs110402 within CRHR1 gene after brief psychotherapy treatment. $P < 0.05$ comparing the average between groups.

References

- American Psychiatric Association** (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Porto Alegre. Artmed.
- Bastos AG, Santos L, Guimaraes P, Trentini CM** (2014). The efficacy of long-term psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. *Psychotherapy Research* **25**, 612-624.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA** (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **56**, 893.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK** (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation..
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery, G** (1997). *Terapia cognitiva da depressão*. Porto Alegre. Artmed.
- Berton O, Nestler EJ** (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience* **7**, 137–151.
- Bockting CL, Hollon SD, Jarrett RB, Kuyken W, Dobson K** (2015). A lifetime approach to major depressive disorder: the contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clinical Psychology Review* **41**, 16–26.
- Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ** (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry* **65**, 190-200.
- Bradley KA, Colcombe S, Henderson SE, Alonso CM, Milham MP, Gabbay V** (2016). Neural correlates of self-perceptions in adolescents with major depressive disorder. *Developmental cognitive neuroscience* **19**, 87-97.
- Bressi C, Porcellana M, Marinaccio PM, Nocito EP, Magri L** (2010). Short-term psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for depressive and anxiety disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease* **198**, 647-652.
- Chalmers DT, Lovenberg TW, Grigoriadis DE, Behan DP, De Souza EB** (1996). Corticotrophin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design. *Trends in Pharmacological Sciences* **17**, 166–72.
- Chen R, Lewis KA, Perrin MH, Vale WW** (1993). Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor. *Proceedings of The National Academy of Sciences* **90**, 8967-8971.
- Ching-López A, Cervilla J, Rivera M, Molina E, McKenney K, Ruiz-Perez I, Rodríguez-Barranco M, Gutiérrez B** (2015). Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk

factors for major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **11**, 2743–2754.

- Cicchetti D, Rogosch FA, Oshri A** (2011). Interactive effects of corticotropin releasing hormone receptor 1, serotonin transporter linked polymorphic region, and child maltreatment on diurnal cortisol regulation and internalizing symptomatology. *Development and Psychopathology* **23**, 1125–1138.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A.** (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *Journal of affective disorders* **159**, 118–26.
- Da Silva BS, Rovaris DL, Schuch JB, Mota NR, Cupertino RB, Aroche AP, Bertuzzi GP, Karam RG, Vitola ES, Tovo-Rodrigues L, Grevet EH, Bau CHD** (2016). Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status. *Journal of Affective Disorders* **205**, 282–288.
- Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, Araujo JMG, Molina ML, San Martin P, Oses JP, Jansen K, Dias MSL, da Silva RA** (2016). Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research* **75**, 57–64.
- Driessen E, Cuijpers P, de Maat SCM, Abbass AA, de Jonghe F, Dekker JJM** (2010). Clinical psychology review the efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression : A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* **30**, 25–36.
- Fischer S, Cleare A** (2015). HPA axis functioning as a predictor of psychotherapy response in patients with depression and anxiety disorders—A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **61**, 23-24.
- Fischer S, Cleare AJ** (2017). Cortisol as a predictor of psychological therapy response in anxiety disorders— systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*.
- Gazal M, Souza LD, Fucolo BA, Wiener CD, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K, Ghislene G, Oses JP, Kaster MP** (2013). The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry research* **209**, 742-745.
- Geng LY, Ye DQ, Shi YY, Xu Z, Pu MJ, Li ZY, Li XL, Li Y, Zhang ZJ** (2014). Influence of genetic polymorphisms involved in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and their interactions with environmental factors on antidepressant response. *CNS Neuroscience & Therapeutics* **20**, 237–43.
- Gottschalk MG, Domschke K** (2016). Novel developments in genetic and epigenetic mechanisms of anxiety. *Current Opinion in Psychiatry* **29**, 32–8.
- Grabe HJ, Schwahn C, Appel K, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Teumer A, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H** (2010). Childhood maltreatment, the corticotropin-releasing hormone

receptor gene and adult depression in the general population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 153, 1483-1493.

Guidi J, Tomba E, Fava GA (2016). The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. *American Journal of Psychiatry* 173, 128–137.

Heim C, Bradley B, Mletzko TC, Deveau TC, Musselman DL, Nemeroff CB, Ressler KJ, Binder EB (2009): Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 3, 41.

Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 62, 340–347.

Holsboer F, Barden N (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews* 17, 187–205.

Ishitobi Y, Nakayama S, Yamaguchi K, Kanehisa M, Higuma H, Maruyama Y, Ninomiya T, Okamoto S, Tanaka Y, Tsuru J, Hanada H, Isogawa K, Akiyoshi J (2012). Erratum: Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics* 162, 78–85.

Karyotaki E, Smit Y, Henningsen KH, Huibers MJH, Robays J, de Beurs D, Cuijpers P (2016). Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *Journal of affective disorders* 194, 144-152.

Kaufmann FN, Gazal M, Mondin TC, Cardoso TA, Quevedo LÁ, Souza LDM, Jansen K, Braganhol E, Oses JP, Pinheiro RT, Kaster MP, da Silva R, Ghisleni G (2015). Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depression disorder. *Biological Psychology* 110, 175–181.

Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Schatzberg AF (2016). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular Psychiatry* 2, 1–10.

Kéri S, Szabó C, Kelemen O (2014). Blood biomarkers of depression track clinical changes during cognitive-behavioral therapy. *Journal of Affective Disorders* 164, 118–122.

Lahiri DK, Nurnberger Jr JI (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research* 19, 5444.

Leahy LR, Colaboradores (2010). *Terapia Cognitiva Contemporânea: Teoria, Pesquisa e Prática*. Porto Alegre. Artmed.

Licinio J, O'kirwan F, Irizarry K, Merriman B, Thakur S, Jepson R, Lake S,

- Tantisira KG, Weiss ST, Wong ML** (2004). Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans. *Molecular psychiatry* **9**, 1075-1082.
- Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Wang H, Tang J, Wang X, Qiu D, Liu W, Cao Z, Li W** (2006). Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neuroscience Letters* **404**, 358–362.
- Liu Z, Zhu F, Wang G, Xiao Z, Tang J, Liu W, Wang H, Liu H, Wang X, Wu Y, Cao Z, Li W** (2007). Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. *Neuroscience Letters* **414**, 155–158.
- Luborsky L** (2000). *Principles of psychoanalytic psychotherapy: A manual for supportive-expressive treatment*. Basic Books.
- Mahon PB, Zandi PP, Potash JB, Nestadt G, Wand GS** (2013). Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. *Psychopharmacology* **227**, 231–241.
- Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F** (1998). Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology* **18**, 253–262.
- Moreira FP, de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, de Mattos Souza LD, Silva R, Jansen K, Oses JP, Wiener CD** (2015). The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of Neuroimmunology* **285**, 143–146.
- Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, Kormann MSD, Droste SK, Kühn RR, Johannes MHM, Holsboer F, Wurst W** (2003). Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nature Neuroscience* **6**, 1100–1107.
- Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W** (1984). Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* **226**, 1342–1344.
- Nieuwsma JA, Trivedi RB, Mcduffie J, Kronish I, Benjamin D, Williams Jr J** (2012). Brief psychotherapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Psychiatry in Medicine* **43**, 129–151.
- Papiol S, Arias B, Gastó C, Gutiérrez B, Catalán R, Fañanás L** (2007). Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. *Journal of Affective Disorders* **104**, 83–90.
- Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM** (2003). Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Hormones and Behavior* **43**, 60–66.
- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ** (2010). Efficacy and effectiveness of antidepressants: Current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics* **79**, 267–279.

- Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, Uher R, Poulton R, Moffitt TE** (2009). Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Archives of general psychiatry* **66**, 978-985.
- Refojo D, Schweizer M, Kuehne C, Ehrenberg S, Thoeringer C, Vogl M, Dedic N, Schumacher M, von Wolff G, Avrabos C, Touma C, Engblom D, Schutz G, Nave K, Eder M, Wotjak CT, Sillaber I, Holsboer F, Wurst W, Deussing JM** (2011). Glutamatergic and dopaminergic neurons mediate anxiogenic and anxiolytic effects of CRHR1. *Science* **333**, 1903–1907.
- Reul JM, Holsboer F** (2002). Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Current Opinion in Pharmacology* **2**, 23–33.
- Rogers J, Raveendran M, Fawcett GL, Fox AS, Shelton SE, Oler JA, Cheverud J, Muzny DM, Gibbs RA, Davidson RJ, Kalin NH** (2013). CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular Psychiatry* **18**, 700–707.
- Saavedra K, Molina-Márquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA** (2016). Epigenetic modifications of major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences* **17**, 1–20.
- Sotnikov S, Wittman A, Bunck M, Bauer S, Deussing J, Schmidt M, Touma C, Landgraf R, Czibere L** (2014). Blunted HPA axis reactivity reveals glucocorticoid system dysbalance in a mouse model of high anxiety-related behavior. *Psychoneuroendocrinology* **48**, 41–51.
- Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, Blanquet V, Steckler T, Holsboer F, Wurst W** (1998). Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nature Genetics* **19**, 162–166.
- Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, Schepker C, Anderson GM, Carpenter LL** (2009). Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: Effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biological Psychiatry* **66**, 681–685.
- Van Pett K, Viau V, Bittencourt JC, Chan RK, Li HY, Arias C, Prins GS, Perrin M, Vale W, Sawchenko PE** (2000). Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. *Journal of Comparative Neurology* **428**, 191–212.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, DeRijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW** (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives of general psychiatry* **66**, 617-626.
- Wan Q, Gao K, Rong H, Wu M, Wang H, Wang X, Wang G, Liu Z** (2014). Histone modifications of the Crhr1 gene in a rat model of depression following chronic stress. *Behavioural brain research* **271**, 1-6.

- Wang XD, Labermaier C, Holsboer F, Wurst W, Deussing JM, Müller MB, Schmidt MV** (2012). Early-life stress-induced anxiety-related behavior in adult mice partially requires forebrain corticotropin-releasing hormone receptor 1. *European Journal of Neuroscience* **36**, 2360–2367.
- Weber H, Richter J, Straube B, Lueken U, Domschke K, Schartner C, Klauke B, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Baumann C, Pané-Farré C, Jacob CP, Scholz CJ, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Jansen A, Konrad C, Fydrich T, Wittmann A, Pfeleiderer B, Ströhle A, Gerlach AL, Alpers GW, Arolt V, Pauli P, Wittchen HU, Kent L, Hamm A, Kircher T, Deckert J, Reif A** (2015). Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: Evidence for biased fear processing. *Molecular Psychiatry* **21**, 813-822.
- Wong ML, Licinio J, Pasternak KI, Gold PW** (1994). Localization of corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor mRNA in adult rat brain by in situ hybridization histochemistry. *Endocrinology* **135**, 2275–2278.

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of depressive population.

	n (%) / mean±s.d
Female gender	92 (76.7)
Age (years)	36±11.4
Ethnicity Caucasian	101 (84.2)
Socioeconomic class	
Intermediate or Low	61 (50.8)
High	59 (49.2)
Previous psychiatric treatment	88 (73.3)
Education (years)	11.6±3.61
BDI scores	31.9±11.12
BAI scores	22.14±12.84
CRHR1	
GA/GG	98 (81.7)
AA	22 (18.3)
Modelo of psychoterapy	
SEDP	65 (54.16)
CBT	55 (45.83)
Total	120 (100)

Table 2: Sociodemographic and clinical characteristics according to rs110402 genotype distribution.

	GA/GG	AA	p-value
Gender			
Male	25 (89.3)	3 (10.7)	0.362
Female	73 (79.3)	19 (20.7)	
Age (years)	35.8 (11.37)	36.6 (11.77)	0.768
Ethnicity			
Caucasian	83 (82.2)	18 (17.8)	0.991
Non-caucasian	15 (78.9)	4 (21.1)	
Socioeconomic class			
Intermediate or Low	48 (78.7)	13 (21.3)	0.534
High	50 (84.7)	9 (15.3)	
Education (years)	11.6 (3.51)	11,64 (4.15)	0.968
Therapy model			
SEDP	51 (78.5)	14 (51.5)	0.453
CBT	47 (85.5)	8 (14.5)	

Data presented as mean±SD or n (%) analyzed by Unpaired *t*-Test or Qui-square as appropriate. P<0.05 was considered statistically significant. Abbreviations: SEDP: supportive-expressive dynamic psychotherapy; CBT: cognitive behavioral therapy

Figure 1:

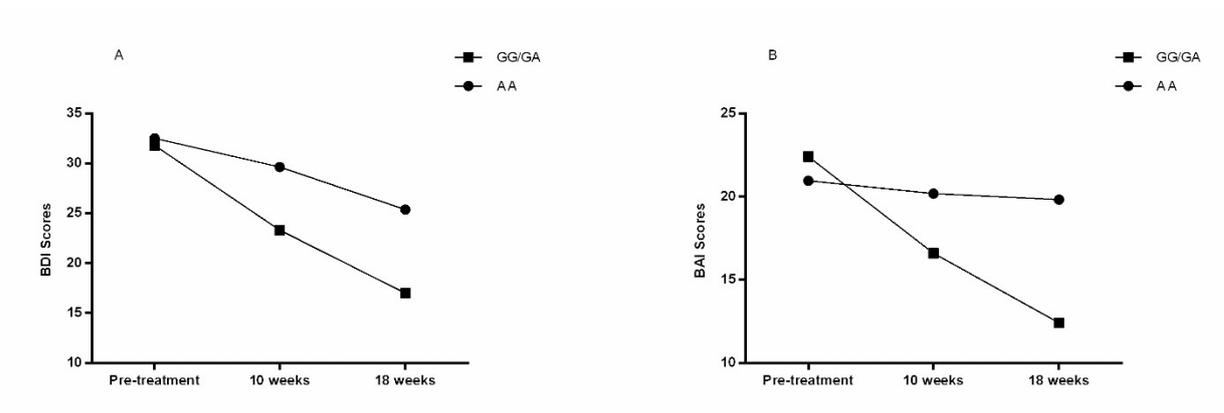
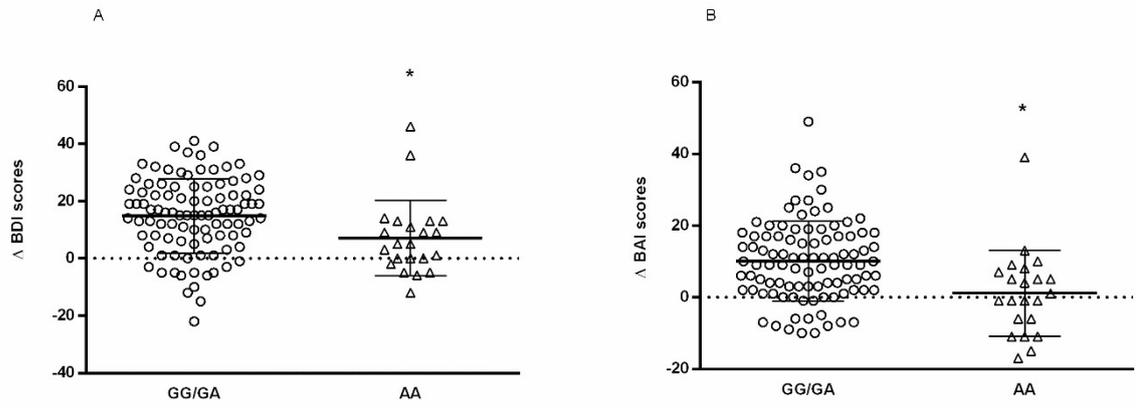


Figure 2:



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DM é uma doença com alta taxa de herdabilidade, em torno de 40 a 60% indicando a existência de fatores genéticos na suscetibilidade para DM. Nosso estudo é o primeiro que mostra a associação do polimorfismo rs110402 no gene do CRHR1 com a remissão de sintomas depressivos e ansiosos em resposta a psicoterapias breves em pacientes deprimidos, comprovando, desta maneira, nossas hipóteses.

A identificação desses genes relacionados à vulnerabilidade para a DM propiciará uma revolução na prática clínica com os benefícios advindos da elucidação das vias bioquímicas relacionadas à patogênese desta doença.

ANEXOS

ANEXO I

Autor/Ano/Revista	Objetivo	Métodos	Resultados
<p>JURUENA ET AL., 2004, Revista Brasileira de Psiquiatria</p>	<p>As mudanças no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) são características da depressão. Devido aos efeitos dos glicocorticóides serem mediados por receptores intracelulares, como os receptores de glicocorticóides (RGs), inúmeros estudos examinaram o número e/ou função dos RGs em pacientes com depressão.</p>	<p>Os autores fazem uma revisão das evidências científicas dos estudos que têm consistentemente demonstrado que a função dos RGs está prejudicada na depressão maior</p>	<p>Embora os efeitos dos antidepressivos nos hormônios glicocorticóides e seus receptores sejam relevantes para a ação terapêutica dessas drogas, os mecanismos moleculares subjacentes a esses efeitos ainda não estão esclarecidos. Estudos indicam que os antidepressivos têm efeitos diretos nos RGs, levando a uma melhora da função e a um aumento da expressão dos RGs. Em humanos, os antidepressivos podem inibir os transportadores de esteróides localizados na barreira hemato-liquórica e nos neurônios, como o complexo de resistência a múltiplas drogas glicoproteína-p (“multidrug resistance p-glycoprotein”), e podem aumentar o acesso do cortisol ao cérebro e o feedback negativo mediado por glicocorticóides no eixo HPA.</p>
<p>PAPIOL ET AL., 2007, Journal of Affective Disorders</p>	<p>Investigar a influência de variantes genéticas nos genes CRHR1, CRHR2, CRH-BP e FKBP5 tanto na vulnerabilidade para Depressão e a resposta ao tratamento antidepressivo.</p>	<p>159 pacientes ambulatoriais depressivos e 96 controles saudáveis de origem espanhola. Os pacientes foram avaliados quanto idade de início, sazonalidade ou comportamento suicida. O episódio foi tratado com citalopram E seguido ao longo de 12 semanas. A gravidade dos sintomas foi avaliada na inclusão e mensalmente ao longo do seguimento 21-item Hamilton Depression Rating Score (HDRS). Os SNPs foram ensaiados utilizando Applied Biosystems SNaP-Shot e TaqMan tecnologia.</p>	<p>rs110402, no gene CRHR1, esteve associado a um risco aumentado de apresentar idade precoce do primeiro episódio depressivo e padrão sazonal.</p>
<p>WEBER ET AL., 2015, Molecular Psychiatry</p>	<p>Avaliar CRHR1 como um fator de risco para transtorno de pânico (TP).</p>	<p>A variação alélica de CRHR1 foi capturada por 9 polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs), os quais foram genotipados em 531 pares de casos / pares correspondentes.</p>	<p>Verificou-se que o alelo menor de rs17689918 aumentava significativamente o risco de TP em mulheres e além disso diminuiu a expressão de mRNA de CRHR1 em prosencéfalos e amígdala humanos.</p>

<p>DEL GRANDE ET AL., 2016, Journal of Psychiatric Research</p>	<p>Avaliar a eficácia de dois breves psicoterapêuticos para a Depressão: TCC e PDSE.</p>	<p>Amostra de conveniência composta de 46 indivíduos que foram avaliados utilizando uma entrevista de diagnóstico estruturada e, em seguida, aleatoriamente alocado para o grupo PDSE.</p>	<p>PDSE mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos e níveis séricos inflamatórios associados à DM.</p>
<p>MONDIN ET AL., 2014, Journal of Affective Disorders</p>	<p>Verificar a regulação da capacidade de ritmos biológicos em dois modelos de psicoterapia breve para a remissão de sintomas depressivos.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com adultos jovens com DM, de 18-29 anos; BRIAN; HDRS; TCN e TCC.</p>	<p>As psicoterapias breves foram eficazes na remissão de sintomas depressivos, bem como a regulação dos ritmos biológicos no follow-up de 6 meses.</p>

ANEXO II

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações sobre o estudo ao participante

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Conhecer aspectos da saúde e da funcionalidade da população que procura o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel. Havendo inicialmente uma avaliação psicológica que investigará a presença de transtornos mentais. Para medir possíveis alterações bioquímicas, será coletado sangue das pessoas com indicativo do transtorno. Assim, será possível entender melhor modificações de algumas substâncias durante alguma alteração emocional importante.

Como o estudo será realizado?

Será realizada uma avaliação psicológica e uma coleta de sangue do seu braço, na qual serão retirados 20 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função. Caso positivo para algum transtorno mental, será realizado encaminhamento adequado.

Caso esteja em sofrimento psíquico e não preencha os critérios de inclusão no estudo, será encaminhado para o serviço de saúde apropriado.

Quais são os riscos em participar?

Os riscos ao participar são mínimos, a coleta de sangue pode causar mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área da saúde. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função da presença de transtornos mentais.

Item importante!

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste local.

O que eu ganho com este estudo?

Você pode se beneficiar pelo tratamento proposto pela equipe de pesquisa que lhe é oferecido sem custo nenhum e de forma rápida, caso este seja o tratamento mais

adequado. Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora do transtorno, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

Quais são os meus direitos?

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

DECLARAÇÃO:

Eu, declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____

Data: __ / __ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Para maiores informações entre em contato com Mariane Lopez pelos telefones:
81133404 / 84023356 / 91385835 / 21288404

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas
Fone: 21288404 - 8118044

ANEXO III
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
AMBULATÓRIO DE PESQUISA E EXTENSÃO EM SAÚDE MENTAL
RUA 1B

Número do entrevistador: _____

REC do entrevistado: _____

Você tem irmãos ou irmãs? () sim () não

Quantos irmãos ou irmãs você tem? _____

Você tem filhos ou filhas? () sim () não

Quantos filhos ou filhas você tem? _____

Você possui alguma doença crônica? () sim () não

Alguma vez tu já consultaste ou fizeste tratamento com psicólogo(a)? () sim () não

Quanto tempo, em meses, durou o tratamento que fizeste com psicólogo(a)? _____

Alguma vez tu já consultaste ou fizeste tratamento com psiquiatra? () sim () não

Quanto tempo, em meses, durou o tratamento que fizeste com psiquiatra? _____

Tu já tomou medicamento receitado por psiquiatra ou medicamento psiquiátrico? () sim () não

Já tomaste moderadores do humor? () sim () não

Já tomaste antipsicóticos? () sim () não

Já tomaste antidepressivos ou ansiolíticos? () sim () não

Já tomaste benzodiazepínicos? () sim () não

Já tomaste barbitúricos? () sim () não

Já tomaste medicamentos fitoterápicos? () sim () não

Já tomaste outros medicamentos psiquiátricos não listados anteriormente? () sim () não

Já foste internado em hospital psiquiátrico? () sim () não

Quantas vezes já foste internado em hospital psiquiátrico? _____

Já recorreste a serviços públicos de saúde mental? () sim () não

Quais são as pessoas que moram na sua casa?

O seu pai mora na mesma casa que você? () sim () não

A sua mãe mora na mesma casa que você? () sim () não

Você é casado(a), namora ou possui um companheiro(a)? () sim () não

Ele(a) mora na mesma casa que você? () sim () não

O(s) seu(s) irmão(s) ou irmã(s) mora(m) na mesma casa que você? () sim () não

Quantos irmãos moram na mesma casa que você? _____

O(s) seu(s) filho(s) mora(m) na mesma casa com você? () sim () não

Quantos filhos moram na mesma casa com você? _____

Outras pessoas moram na mesma casa que você? _____

Quantas outras pessoas moram na mesma casa que você? _____

História familiar de transtornos psiquiátricos

Há alguém com história de doença psiquiátrica na tua família? () sim () não

A sua mãe teve alguma doença psiquiátrica? () sim () não

Qual doença psiquiátrica a sua mãe teve ou tem? _____

A sua mãe usou ou usa medicamento psiquiátrico? () sim () não

A sua mãe já foi internada em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica? () sim () não

A sua mãe já manifestou a vontade de estar morta? () sim () não

A sua mãe já tentou suicídio? () sim () não

Quantas vezes? _____

O seu pai teve alguma doença psiquiátrica? () sim () não

Qual doença psiquiátrica o seu pai teve ou tem? _____

O seu pai usou ou usa medicamento psiquiátrico? () sim () não

O seu pai já foi internado em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica? () sim () não

O seu pai já manifestou a vontade de estar morto? () sim () não

O seu pai já tentou suicídio? () sim () não

Quantas vezes? _____

O(s) seu(s) irmão(s) ou irmã(s) tiveram alguma doença psiquiátrica? () sim () não

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) irmão(s) teve ou tiveram? _____

O(s) seu(s) irmão(s) usou ou usaram medicamento psiquiátrico? () sim () não

O(s) seu(s) irmão(s) já foi ou foram internado(s) em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

() sim () não

O(s) seu(s) irmão(s) já manifestou ou manifestaram a vontade de estar(em) morto(s)? () sim () não

O(s) seu(s) irmão(s) já tentou ou tentaram suicídio? () sim () não

Quantas vezes? _____

O(s) seu(s) filho(s) ou filha(s) tiveram alguma doença psiquiátrica? () sim () não

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) filho(s) teve ou tiveram? _____

O(s) seu(s) filho(s) usou ou usaram medicamento psiquiátrico? () sim () não

O(s) seu(s) filho(s) já foi ou foram internado(s) em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

() sim () não

O(s) seu(s) filho(s) já manifestou ou manifestaram a vontade de estar(em) morto(s)? () sim () não

O(s) seu(s) filho(s) já tentou ou tentaram suicídio? () sim () não

Quantas vezes? _____

Outro familiar seu (avô, avó, tios ou primos) teve alguma doença psiquiátrica? () sim () não

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) outro(s) familiar(es) teve ou tiveram? _____

O(s) seu(s) outro(s) familiar(es) usou ou usa medicamento psiquiátrico? () sim () não

O(s) seu(s) outro(s) familiar(es) já foi internado em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

() sim () não

Algum familiar seu já manifestou a vontade de estar morto OU já tentou suicídio?

() sim () não

Qual familiar? _____

Algum outro familiar já tentou suicídio? () sim () não

RUA 1ª**ABEP 2012 + NEO FFI – R**

Número do entrevistador: _____ **REC do entrevistado:** _____

Qual a data do seu nascimento? ___/___/_____

Quantos anos completos completos o(a) Sr(a). tem? _____

Tu estás estudando (ou estudaste) este ano? () sim () não

Tu já estudaste na escola alguma vez? () sim () não

Em que série tu estás? _____

De que grau? _____

Até que série completaste (foste aprovado)? _____ De que grau? _____

Alguma vez tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca? () sim () não

Que idade tu tinhas na primeira vez em que trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca? _____

Estás trabalhando atualmente? () sim () não

1. Qual a escolaridade do chefe da família? _____

Em sua casa tem...?

1. Televisão em cores () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

2. Rádio () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

3. banheiro () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

4. Automóvel () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

5. Empregada mensalista () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

6. Aspirador de pó () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

7. Máquina de lavar () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

8. Vídeo cassete e/ou DVD () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

9. Geladeira () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

10. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais

ANEXO IV

M.I.N.I. PLUS +**Mini International Neuropsychiatric Interview**

Brazilian version 5.0.0

DSM-IV-TR

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim
Correção: Claudio Drews Jr.

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o MINI para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

Nome do(a) entrevistado(a):	_____	Número do protocolo:	_____
Data de nascimento:	_____	Hora de início da entrevista:	_____
Nome do(a) entrevistador(a):	_____	Hora do fim da entrevista:	_____
Data da entrevista:	_____	Duração total da entrevista:	_____

MINI 5.0.0 PLUS / Brazilian Version / DSM-IV / Current

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	ICD-10
A	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas) <input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
		Passado <input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
	TRANSFERÊNCIA DO HUMOR DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual <input type="checkbox"/>	293.82	F06.xx
		Passado <input type="checkbox"/>	293.82	F06.xx
	TRANSFERÊNCIA DO HUMOR DEVIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual <input type="checkbox"/>	296.16	seeban
		Passado <input type="checkbox"/>	296.16	seeban
	EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS	Atual (2 semanas) <input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Single	F32.x
			296.30-296.36 Recorrente	F33.x
B	TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Último 2 anos) <input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
		Passado <input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C	RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês) <input type="checkbox"/>	seeban	seeban
		Risco <input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Médio <input type="checkbox"/> Alto		
D	EPISÓDIO MANÍACO	Atual <input type="checkbox"/>	296.00-296.06 F30.0-F31.0	
		Passado <input type="checkbox"/>	296.00-296.06 F30.0-F31.0	
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO	Atual <input type="checkbox"/>	296.30-296.39 F31.0-F31.9/F34.0	
		Passado <input type="checkbox"/>	296.30-296.39 F31.0-F31.9/F34.0	
	EPISÓDIO MANÍACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual <input type="checkbox"/>	293.82	F06.30
		Passado <input type="checkbox"/>	293.82	F06.30
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual <input type="checkbox"/>	293.82	seeban
		Passado <input type="checkbox"/>	293.82	seeban
	EPISÓDIO MANÍACO DEVIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual <input type="checkbox"/>	291.8-292.84	seeban
		Passado <input type="checkbox"/>	291.8-292.84	seeban
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO DEVIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual <input type="checkbox"/>	291.8-292.84	seeban
		Passado <input type="checkbox"/>	291.8-292.84	seeban
E	TRANSTORNO DE PÂNICO	Atual (Último mês) <input type="checkbox"/>	300.01/300.21 F40.01-F41.0	
		Vida inteira <input type="checkbox"/>	300.01/300.21 F40.01-F41.0	
	TRANSTORNO ANOSMO COM AÇÚCARES DE FÉRCULO DEVIDO A CONDÇÃO MÉDICA GERAL	Atual <input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRANSTORNO ANOSMO COM AÇÚCARES DE FÉRCULO DEVIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual <input type="checkbox"/>	291.8-292.89	seeban
F	AGORAFOBIA	Atual <input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G	FORÇA SOCIAL	Atual (Último mês) <input type="checkbox"/>	390.23	F40.1
H	FORÇA ESPECÍFICA	Atual <input type="checkbox"/>	390.29	F40.2
I	TRANSTORNO OBSSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês) <input type="checkbox"/>	300.3	F42.0
		Passado <input type="checkbox"/>	300.3	F42.0
	TOC DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual <input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
		Passado <input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TOC DEVIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual <input type="checkbox"/>	291.8-292.89	seeban
J	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês) <input type="checkbox"/>	300.81	F43.1
K	DEPENDÊNCIA DE ALCOOL	(Últimos 12 meses) <input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
		Vida inteira <input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	ABUSO DE ALCOOL	(Últimos 12 meses) <input type="checkbox"/>	303.90	F10.1
		Vida inteira <input type="checkbox"/>	303.90	F10.1
L	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses) <input type="checkbox"/>	304.00-304.05 20-99	F11.0-F19.1
		Vida inteira <input type="checkbox"/>	304.00-304.05 20-99	F11.0-F19.1
	ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses) <input type="checkbox"/>	304.00-304.05 20-99	F11.0-F19.1
M	TRANSTORNOS PSICÓTICOS	Vida inteira <input type="checkbox"/>	295.10-295.90/297.1	F20.xx-F29
		Atual <input type="checkbox"/>	297.1/295.81/297.82/297.89/298.8/298.9	
	TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira <input type="checkbox"/>	296.24	F32.0/F33.3
		Atual <input type="checkbox"/>	295.10-295.60 F20.xx	
	ESQUIZOFRENIA	Vida inteira <input type="checkbox"/>	295.10-295.60 F20.xx	

	TRANSTORNO ESQUIZOAfetivo	Atual	<input type="checkbox"/>	295.70	F23.x
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.70	F23.x
	TRANSTORNO ESQUIZOFRENIFORME	Atual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.3
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.4
	TRANSTORNO PSICÓTICO BREVE	Atual	<input type="checkbox"/>	296.8	F23.80-F23.81
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.8	F23.80-F23.81
	TRANSTORNO DELIRANTE	Atual	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
	TRANSTORNO PSICÓTICO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.0x	F06.0-F06.2
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	293.0x	F06.0-F06.2
	TRANSTORNO PSICÓTICO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	sembar
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	291.5-292.12	sembar
	TRANSTORNO PSICÓTICO SOB	Atual	<input type="checkbox"/>	298.3	F29
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	298.3	F29
	TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		81.2090x, 8290.10
	TRANSTORNO DO HUMOR SOB	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.40	F39
	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.33
		Passado	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.33
	TRANSTORNO BIPOLAR I COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual	<input type="checkbox"/>	296.04-296.04 (F31.3290.10)	
		Passado	<input type="checkbox"/>	296.04-296.04 (F31.3290.10)	
	TRANSTORNO BIPOLAR II	Atual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
		Passado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
N	ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O	BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVOSA TIPO PURGATIVO	Atual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVOSA TIPO SEM PURGAÇÃO	Atual	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO	Atual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	PERÍODICA PURGATIVO	Atual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO RESTREITO	Atual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
P	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.5-292.89	sembar
Q	TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2
R	TRANSTORNO DE SOMATIZAÇÃO	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	300.81	F45.0
		Atual	<input type="checkbox"/>		
S	HIPOCONDRIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
T	TRANSTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Atual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
U	TRANSTORNO DOLOROSO	Atual	<input type="checkbox"/>	300.89/307.8	F45.4
V	TRANSTORNO DA CONDUTA	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F71.5
W	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE (Crianças/Adolescentes)	Últimos 6 meses	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/90.0-90.8
	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE (Adultos)	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	314.00/314.01	F90.0/90.8
		Atual	<input type="checkbox"/>		
X	TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO	Atual	<input type="checkbox"/>	300.0x	F43.8x
Y	TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL	Atual	<input type="checkbox"/>		
Z	TRANSTORNO MISTO DE ANSIEDADE-DEPRESSÃO	Atual	<input type="checkbox"/>		

ALERTA

MESMO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM CLARO FATOR ESTRESSANTE AGRAVANDO A SINTOMATOLOGIA, EXPLORE INICIALMENTE OS DIAGNÓSTICOS DE "A-W" ACIMA. NUNCA USE O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO SE OS CRITÉRIOS PARA QUALQUER OUTRO TRANSTORNO EXPLORADO DE "A-W" FOREM PREENCHIDOS.

INSTRUÇÕES GERAIS

O MINI (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada breve que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (Associação Psiquiátrica Americana, 1994) e da CID-10 (Organização Mundial da Saúde - OMS, 1992). Estudos de confiabilidade e validade foram desenvolvidos, comparando o MINI ao SCID-P e ao CIDI (uma entrevista padronizada desenvolvida pela OMS para entrevistadores leigos). Os resultados desses estudos mostraram que o MINI apresenta índices de confiabilidade e de validade comparáveis aos dos instrumentos referidos, mas que pode ser administrado em um tempo muito mais curto (média = 18,7 ± 11,6 minutos; mediana = 15 minutos). O MINI pode ser utilizado por entrevistadores clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva. O MINI Plus é uma versão mais detalhada do MINI. Sintomas imputáveis a uma causa orgânica ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool não devem ser cotados positivamente no MINI. O MINI Plus tem perguntas que investigam essas questões.

• Entrevista:

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas "sim" ou "não".

• Apresentação:

O MINI está dividido em módulos identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto para o módulo Transtornos Psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários quadros diagnósticos permite(m) ao(s) entrevistador(a) indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

• Convenções:

As frases escritas em "letras minúsculas" devem ser lidas "palavra por palavra" para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em "MAIUSCULAS" não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções as quais o(a) entrevistador(a) deve se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em "negrito" indicam o período de tempo a explorar. O(a) entrevistador(a) deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e se levar em conta aqueles presentes durante esse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o(a) entrevistador(a) deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (➔) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O(a) entrevistador(a) deve ir diretamente para o final do módulo, cotar "NÃO" no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

• Instruções de cotação:

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja "SIM" ou "NÃO".

O(a) entrevistador(a) deve se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (sem particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas "e / ou").

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do MINI ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

David V. Shubert, M.D., M.B.A.
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4768
ph: +1 813 974 4544
fax: +1 813 974 4575
e-mail: dshubert@usf.edu

Yves LECRUBIER, M.D. / Thérèse HERBOUTA, M.S.
Inserra U102
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE
tel: +33 (0) 1 42 16 16 59
fax: +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail: yherbota@ceri.jussieu.fr

Patrícia AMORIM, M.D., PhD
N.A. P. S. Novo Mundo
Avenida Manchester 2000, Chácara 2
Jardim Novo Mundo
74703-000 - Curitiba - Goiás
BRASIL
Tel: + 55 62 524 18 02
+ 55 62 524 18 04
fax: + 55 62 213 64 87
e-mail: p.amorim@brunsvago.com.br

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (p. 348)

(→ SIGNIFICA IR DIRETAMENTE AOS QUADROS DIAGNÓSTICOS, ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEQUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOTAR A SEQUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18)
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO ESQUIZOFRÊNICO)
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23)
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUINÇA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M18), ENLAMBAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEQUINTES, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICAÇÃO PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas?	NÃO	SIM	1
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas?	NÃO	SIM	3
		SE A2a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo?	NÃO	SIM	4
		A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM?	→ NÃO	SIM	

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1a OU A2a = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3		Episódio Atual		Episódio Passado			
	a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (VARIAÇÃO DE \pm 3% AO LONGO DE UM MÊS, SEIO E, \pm 1,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 45 KG)	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
	b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
	c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
	d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
	e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9

SE A3e = SIM PEDIR UM EXEMPLO.
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? NÃO SIM

		Episódio Atual		Episódio Passado		
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?		NÃO	SIM	NÃO	11
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)? VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS. SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	NÃO	SIM	12
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação? UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	13
A7	a Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i> A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 14 SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.					

A8 COTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO.
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

A9 COTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido a condição médica geral (p. 394)</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A14 ?

NÃO SIM

*Episódio Depressivo Maior
com características
melancólicas (p. 409)
Atual*

SUBTIPOS DE EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

- Leve
- Moderado
- Severo sem aspectos psicóticos
- Severo com aspectos psicóticos
- Em remissão parcial
- Em remissão completa
- Crônico
- Com características catatônicas
- Com características melancólicas
- Com características atípicas
- Com início no pós-parto
- Com padrão sazonal
- Com recuperação completa entre episódios
- Sem recuperação completa entre episódios

Atualize tudo que se aplica

- 296.21/296.31
- 296.22/296.32
- 296.23
- 296.24
- 296.25
- 296.26
-
-
-
-
-
-
-
-

SE A8 OU A9 OU A10 = SIM, PASSAR PARA RISCO DE SUICÍDIO →

- A10 COTAR SIM SE A7a = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância (p. 397)</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

- A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais, esses problemas de depressão? Idade 15
- A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas? 16
- A13 Há um histórico familiar de Transtorno Bipolar ou algum parente já foi tratado com estabilizador de humor? 16b

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

(SIGNIFICA SE DIRETAMENTE AOS QUADROS DIAGNÓSTICOS), ASSINALAR NÃO EM CADA SIM E PASSAR AO MÓDULO SEQUINTE)

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (AR = SIM, ATUAL), EXPLORAR O RESIDUO

A13 a	A13b	É COTADA SIM?	NÃO	SIM	
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (s) alegravam? SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?		NÃO	SIM	17
A13a OU A13b SÃO COTADAS SIM?				NÃO	SIM

- A14 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:
- a Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida? NÃO SIM 18
- b Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã? NÃO SIM 19
- c Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias? NÃO SIM 20
- d A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)? NÃO SIM
- e A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)? NÃO SIM
- f Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação a situação que vivia? NÃO SIM 21

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A14 ?

NAO SEM

*Episódio Depressivo Maior
com características
melancólicas (p. 409)
Atual*

SUBTIPOS DE EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

Leve
Moderado
Severo sem aspectos psicóticos
Severo com aspectos psicóticos
Em remissão parcial
Em remissão completa
Crônico
Com características catatônicas
Com características melancólicas
Com características atípicas
Com início no pós-parto
Com padrão sazonal
Com recuperação completa entre episódios
Sem recuperação completa entre episódios

Assinale tudo que se aplica

- 296.21/296.31
 296.22/296.32
 296.23
 296.24
 296.25
 296.26

SE A8 OU A9 OU A10 = SIM, PASSAR PARA RISCO DE SUICÍDIO →

ANEXO V

Nº do Paciente:
Nome do Paciente:
Terapeuta:
Sessão:

BDI-II

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

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descrever o modo como você tem se sentido **nas duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3) correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha o número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (alterações no padrão de sono) e no item 18 (alterações no apetite).

1. Tristeza

- (0) Não me sinto triste.
- (1) Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- (2) Estou triste o tempo todo.
- (3) Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo

- (0) Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.
- (1) Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.
- (2) Não espero que as coisas dêem certo para mim.
- (3) Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

bdi1 __

3. Fracasso passado

- (0) Não me sinto um(a) fracassado(a).
- (1) Tenho fracassado mais do que deveria.
- (2) Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
- (3) Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

bdi2 __

4. Perda de prazer

- (0) Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas que eu gosto.
- (1) Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
- (2) Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.

bdi3 __

(3) Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

5. Sentimentos de culpa

- (0) Não me sinto particularmente culpado(a).
 (1) Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que eu fiz e/ou que deveria ter feito.
 (2) Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.
 (3) Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.

bdi4 __

6. Sentimentos de punição

- (0) Não sinto que estou sendo punido(a).
 (1) Sinto que posso ser punido(a).
 (2) Eu acho que serei punido(a).
 (3) Sinto que estou sendo punido(a).

bdi5 __

7. Auto-estima

- (0) Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
 (1) Perdi a confiança em mim mesmo(a).
 (2) Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).
 (3) Não gosto de mim.

bdi6 __

8. Autocrítica

- (0) Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
 (1) Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
 (2) Eu me critico por todos os meus erros.
 (3) Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

bdi7 __

9. Pensamentos ou desejos suicidas

- (0) Não tenho nenhum pensamento de me matar.
 (1) Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
 (2) Gostaria de me matar.
 (3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

bdi8 __

10. Choro

- (0) Não choro mais do que chorava antes.
 (1) Choro mais agora do que costumava chorar.
 (2) Choro por qualquer coisinha.
 (3) Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

bdi9 __

11. Agitação

- (0) Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
 (1) Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
 (2) Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
 (3) Estão tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

bdi10 __

12. Perda de interesse

- (0) Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
 (1) Estou menos interessado(a) pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
 (2) Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.
 (3) É difícil me interessar por alguma coisa.

bdi11 __

13. Indecisão

- (0) Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
- (1) Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- (2) Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões agora do que antes.
- (3) Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

bdi12 __

14. Desvalorização

- (0) Não me sinto sem valor.
- (1) Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- (2) Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
- (3) Eu me sinto completamente sem valor.

bdi13 __

15. Falta de energia

- (0) Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
- (1) Tenho menos energia do que costumava ter.
- (2) Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- (3) Não tenho energia suficiente para nada.

bdi14 __

16. Alterações no padrão de sono

- (0) Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- (1a) Durmo um pouco mais do que o habitual.
- (1b) Durmo um pouco menos do que o habitual.
- (2a) Durmo muito mais do que o habitual.
- (2b) Durmo muito menos do que o habitual.
- (3a) Durmo a maior parte do dia
- (3b) Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

bdi15 __

17. Irritabilidade

- (0) Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- (1) Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- (2) Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- (3) Fico irritado(a) o tempo todo.

bdi16 __

18. Alterações de apetite

- (0) Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- (1a) Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. (1b) Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. (2a) Meu apetite está muito menor do que antes.
- (2b) Meu apetite está muito maior do que antes.
- (3a) Não tenho nenhum apetite.
- (3b) Quero comer o tempo todo.

bdi17 __

19. Dificuldade de concentração

- (0) Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- (1) Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- (2) É muito difícil para mim manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- (3) Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

bdi18 __

20. Cansaço ou fadiga

- (0) Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual.
- (1) Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- (2) Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer as muitas das coisas que costuma fazer.
- (3) Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

bdi19__

bdi20__

21. Perda de interesse por sexo

- (0) Não notei nenhuma mudança recente no meu interesse por sexo.
- (1) Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- (2) Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- (3) Perdi completamente o interesse por sexo.

bdi21__

totbdi__

ANEXO VI

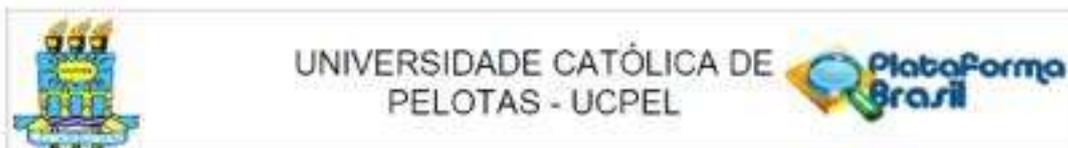
Nº do Paciente:
Nome do Paciente:
Terapeuta:
Sessão:

BAI

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, selecionando a resposta correspondente.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável, mas pude suportar	Difícilmente pude suportar
Dormência ou Formigamento	0	1	2	3
Sensação de calor	0	1	2	3
Tremores nas pernas	0	1	2	3
Incapaz de relaxar	0	1	2	3
Medo que aconteça o pior	0	1	2	3
Atordoado ou tonto	0	1	2	3
Palpitação ou aceleração do coração	0	1	2	3
Sem equilíbrio	0	1	2	3
Aterrorizado	0	1	2	3
Nervoso	0	1	2	3
Sensação de sufocação	0	1	2	3
Tremores nas mãos	0	1	2	3
Trêmulo	0	1	2	3
Medo de perder o controle	0	1	2	3
Dificuldade de respirar	0	1	2	3
Medo de morrer	0	1	2	3
Assustado	0	1	2	3
Indigestão ou desconforto no abdômen	0	1	2	3
Sensação de desmaio	0	1	2	3
Rosto afogueado	0	1	2	3
Suor (não devido ao calor)	0	1	2	3

ANEXO VII



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental.

Pesquisador: Luciano Dias de Mattos Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25614113.7.0000.5339

Instituição Proponente: SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 502.604

Data da Relatoria: 19/12/2013

Apresentação do Projeto:

De acordo.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

De acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo.

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

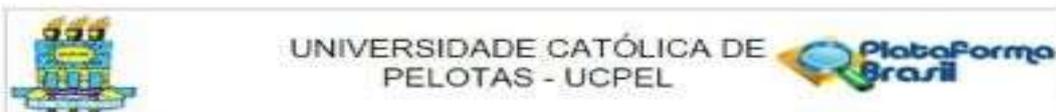
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8012

Fax: (53)2128-8296

E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 502.684

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PELOTAS, 19 de Dezembro de 2013

Assinado por:
Sandro Schreiber de Oliveira
(Coordenador)