

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

**GIOVANNA DEL GRANDE DA SILVA ALVES**

**EFETIVIDADE TERAPÊUTICA, PERSONALIDADE E MARCADORES  
BIOQUÍMICOS EM DOIS MODELOS DE PSICOTERAPIA BREVE PARA  
DEPRESSÃO**

Pelotas

2016

**GIOVANNA DEL GRANDE DA SILVA ALVES**

**EFETIVIDADE TERAPÊUTICA, PERSONALIDADE E MARCADORES  
BIOQUÍMICOS EM DOIS MODELOS DE PSICOTERAPIA BREVE PARA  
DEPRESSÃO**

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

Orientador: Ricardo Azevedo da Silva

Pelotas

2016

**EFETIVIDADE TERAPÊUTICA, PERSONALIDADE E MARCADORES  
BIOQUÍMICOS EM DOIS MODELOS DE PSICOTERAPIA BREVE PARA  
DEPRESSÃO**

**Universidade Católica de Pelotas  
Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento – Doutorado**

Conceito final: \_\_\_\_\_

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Profa. Dra. Gabriele Ghisleni

---

Profa. Dra. Luciana de Ávila Quevedo

---

Dra. Mariane Lopez Molina

---

Orientador – Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

*Para os maiores amores da minha vida: meus pais e meu esposo.  
E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho.*

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, por terem me ensinado desde o princípio que sonhos são realizáveis se nos esforçamos para conquistá-los e se carregamos humildade, boa vontade e dedicação. Agradeço pelo orgulho que trago de tê-los comigo, por serem ótimos exemplos a seguir, pela paciência, incentivo, por serem meus continentes e fonte de inspiração para a vida e, principalmente, por todo o amor que sempre foi e será fio condutor da minha vida.

Ao meu esposo, por mostrar a cada dia que a vida é mais bela quando temos alguém especial para caminhar lado a lado, que sabe entender angústias, ausências, irritações e, com carinho, humor e muito amor, transforma momentos insuportáveis em toleráveis. Obrigada por tornar minha vida muito melhor sendo parte dela.

Aos meus filhos, por serem fonte de amor e leveza inesgotáveis, sendo muitas vezes a calma que eu precisava em momentos turbulentos.

Aos meus irmãos, pela paciência, parceria e pelas boas lembranças que construímos ao longo da vida.

A toda minha família, que compreende minhas ausências, pela amizade, pelo incentivo e pelo carinho.

Ao meu afilhado Gabriel, por ser minha “pedra verde” e por trazer um colorido especial aos meus dias só pela sua presença, pelo amor incondicional que carrego no peito.

Às minhas afilhadas, Laura, Júlia e Alice, por cada qual, a sua maneira, trazerem doçura, sinceridade, carinho e força para minha vida, obrigada pelo amor que posso compartilhar com vocês.

Ao meu orientador, pela oportunidade de realizar esse trabalho, pela confiança e disponibilidade, por tolerar os inúmeros e-mails angustiados (muitas vezes em intervalos de minutos) e pelo carinho desde a graduação, tudo isso tornou esse trabalho mais fácil e prazeroso.

Ao Luciano, pela acolhida, pela disponibilidade, pela ajuda competente e carinhosa sempre que necessário. Muito obrigada.

À Luana, minha companheira de doutorado e uma amiga para a vida inteira. Obrigada pela amizade, cumplicidade, parceria, pela sinceridade característica, por ser “ego-auxiliar” e tudo mais que tenha sido necessário ao longo desses 4 anos. Sou grata por ter podido contar com uma pessoa tão especial, por compartilhar histórias e pela amizade que construímos.

À Jaci, um presente que, com certeza, tornou esses 4 anos mais leves e fará parte do resto da minha vida, com quem foi um prazer dividir essa parte da minha história.

À Mari Lopez, pela disponibilidade, ajuda constante e competente, pelo carinho e pela afetividade que irradia a todos.

À Carol Wiener, pela ajuda e disponibilidade de sempre. Ao Jean, pelo apoio e importante contribuição.

Ao CNPQ, à FAPERGS e à Universidade Católica de Pelotas, sem os quais esse trabalho não poderia ter se realizado.

À banca avaliadora, por concordarem em avaliar o meu trabalho.

A todas as pessoas envolvidas nesse trabalho, alunos de graduação, mestrado e colegas de doutorado, equipe da clínica da UCPEL, secretárias do PPG, professores e, principalmente, aos pacientes.

A todos que, de alguma forma, fizeram ou fazem parte da minha vida e são fonte constante de incentivo e crescimento pessoal e profissional.

*“Como fica forte uma pessoa quando está segura de ser amada.”*

Sigmund Freud

## RESUMO

A Depressão é um sério transtorno que causa grandes prejuízos ao indivíduo e pode afetar seu funcionamento geral, relacionamento familiar, atividades sociais e ocupacionais. Apesar de sua alta prevalência (tanto mundial quanto na população brasileira) e da efetividade comprovada da psicoterapia como modalidade de tratamento, os indivíduos que sofrem com a Depressão frequentemente não recebem um tratamento psicoterapêutico adequado, tendo em vista as inúmeras complexidades estruturais dos sistemas básicos de saúde. Além disso, outras características, como as comorbidades (onde os transtornos de personalidade estão incluídos) podem dificultar a melhora clínica desses pacientes. Desta forma, é fundamental que se identifique estratégias de psicoterapia passíveis de aplicação no sistema público de saúde e que seja comprovada sua efetividade em termos de medidas bioquímicas e psicológicas. Esta tese tem como objetivo geral avaliar sofrimento geral, desconforto subjetivo, relacionamento interpessoal e desempenho do papel social de pacientes deprimidos conforme a presença de transtornos de personalidade. Ademais, visa verificar a efetividade dos modelos breves de psicoterapia psicodinâmica e cognitivo-comportamental através dos instrumentos de avaliação e de marcadores bioquímicos. O primeiro trabalho buscou associar marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) com a remissão de sintomas depressivos no modelo de psicoterapia psicodinâmica suportivo-expressiva (n=46). A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada através do *Outcome Questionnaire-45* (OQ-45) e do *Beck Depression Inventory-II* (BDI). Os resultados demonstram a efetividade da psicoterapia na redução dos marcadores inflamatórios (p<0,001), bem como uma correlação da diminuição do TNF- $\alpha$  com a redução observada nos escores de desempenho do papel social do OQ-45 (p<0,05). O segundo artigo buscou responder ao objetivo geral da tese e comparou os resultados



terapêuticos de pacientes com (n= 51) e sem (n=18) transtornos de personalidade, conforme o *Millon Clinical Multiaxial Inventory-III*. Para tal, foram utilizados dados dos dois modelos terapêuticos e avaliados os escores iniciais e finais do OQ-45 e do BDI nos dois grupos propostos. Os resultados revelam que houve redução dos escores dos sintomas depressivos em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) e que, embora alguns escores iniciais e finais do grupo com transtornos de personalidade parecessem mais altos do que os do grupo sem transtornos de personalidade, essa diferença não foi significativa. Apenas uma tendência para significância ( $p < 0,20$ ) foi observada com relação ao escore total e de sofrimento subjetivo do OQ-45. Em conclusão, os dados de ambos os estudos demonstram a efetividade dos dois modelos de psicoterapia breve no tratamento dos sintomas depressivos, o que é evidenciada em marcadores bioquímicos e que independe da presença de transtornos de personalidade.

**Palavras-chave:** Depressão; Personalidade; Efetividade Terapêutica; Marcadores Bioquímicos.

## ABSTRACT

Depression is a serious disorder that causes major impairments to the individual and may affect general functioning, familial relations, social and occupational activities. Despite its high prevalence (worldwide and in the Brazilian population) and of the proved effectiveness of psychotherapy as a treatment modality, individuals who suffer from Depression frequently do not receive proper psychotherapeutic care due to the several structural complexities of the basic health systems. In addition, other characteristics, such as comorbidities (personality disorders included) may make the clinical improvement of these patients more difficult. Thus, it is crucial that psychotherapy strategies that may be applied to the public health system are identified and effectively proved in terms of biochemical and psychological measures. The general objective of this thesis is to evaluate general suffering, symptom distress, interpersonal relations, and social role performance accordingly to the presence of personality disorders. Moreover, it aims to verify the effectiveness of two brief psychodynamic and cognitive-behavioral psychotherapy models through the evaluation instruments and biochemical markers. The first work sought to associate inflammatory biomarkers (IL-6 and TNF- $\alpha$ ) with the remission of depressive symptoms in the supportive-expressive dynamic psychotherapy (n=46). The evaluation of depressive symptoms was carried out through the Outcome Questionnaire-45 (OQ-45) and the Beck Depression Inventory-II (BDI). Results demonstrate the effectiveness of psychotherapy in reducing inflammatory biomarkers ( $p < 0.001$ ), as well as a correlation between the reduction of the TNF- $\alpha$  and the decrease observed in the social role performance scores from the OQ-45 ( $p < 0.05$ ). The second paper sought to respond to the general objective of this thesis and compared therapeutic results between patients with personality disorders (n=51) and patients without them (n=18) accordingly to the Millon Clinical Multiaxial

Inventory-III (MCMI-III). For this purpose, data from both therapeutic models have been used and the initial and final scores from the OQ-45 and the BDI were evaluated in both of the proposed groups. Results revealed a decrease of depressive symptom scores in both groups ( $p < 0.05$ ) and that, even though some initial and final scores from the group with personality disorders appeared to be higher than the ones in the group without personality disorders, this difference was not significant. Only a trend to significance ( $p < 0.20$ ) was observed in relation to the total score and symptom distress score from the OQ-45. In conclusion, data from both studies demonstrate the effectiveness of both of the short-term psychotherapy models on depressive symptoms, which is evidenced by biochemical markers and it is independent of the presence of personality disorders.

**Keywords:** Depression; Personality; Therapeutic Effectiveness; Biochemical Markers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> – Cronograma de aplicação das medidas psicológicas.....	43
<b>Quadro 2</b> – Cronograma.....	46
<b>Quadro 3</b> – Orçamento.....	46
<b>Figura 1</b> – <i>Study Design and Treatment Protocol</i> .....	90
<b>Figura 2</b> – <i>Correlation between TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, BDI and OQ-45 scores from baseline to post-treatment</i> .....	91

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

**Tabela 1** – *Sociodemographic characteristics of the sample*..... 88

**Tabela 2** – *Serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels and severity of depressive symptoms (BDI and OQ-45.2) at baseline and after psychodynamic psychotherapy* ..... 89

### Artigo 2

**Tabela 1** – *Sample characteristics between groups*..... 106

**Tabela 2** – *Baseline X Post-Intervention Median Scores and personality disorders (Intragroup comparison)*..... 107

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	<i>American Psychological Association</i>
APESM	Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CBT	<i>Cognitive Behavioral Therapy</i>
CCRT	<i>Core Conflictual Relationship Theme</i>
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais quarta edição revisada
FAPERGS	Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul
FAST	<i>Functional Assessment Short Test</i>
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IR	<i>Interpersonal Relationship</i>
MCMII	<i>Millon Clinical Multiaxial Inventory</i>
OQ-45	<i>Outcome Questionnaire-45</i>
SD	<i>Symptom Distress</i>
SEDP	<i>Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy</i>
SF-12	<i>SF-12 Health Survey</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Program for Social Sciences</i>
SR	<i>Social Role</i>

TAU	<i>Treatment-as-usual</i>
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TP	Transtorno de Personalidade
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UBS	Unidade Básica de Saúde
UCPEL	Universidade Católica de Pelotas
WHO	<i>World Health Organization</i>
WFMH	<i>World Federation for Mental Health</i>
XML	<i>Extensible markup language</i>

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>PROJETO.....</b>	<b>20</b>
<b>1 IDENTIFICAÇÃO.....</b>	<b>20</b>
1.1 Título .....	20
1.2 Titulação em andamento que designa o autor do trabalho.....	20
1.3 Orientador .....	20
1.4 Instituição .....	20
1.5 Curso .....	20
1.6 Linha de pesquisa .....	20
1.7 Data .....	20
<b>2 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>4 HIPÓTESES .....</b>	<b>24</b>
<b>5 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>25</b>
<b>6 MÉTODO .....</b>	<b>35</b>
6.1 Delineamento .....	35
6.2 Participantes .....	35
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	36
6.4 Análise dos dados.....	42
6.5 Aspectos éticos .....	42
6.6 Cronograma.....	44
6.7 Orçamento .....	44
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
<b>8 MODIFICAÇÕES ENTRE O PROJETO E OS ARTIGOS.....</b>	<b>56</b>



<b>9 ARTIGO 1.....</b>	<b>60</b>
<b>10 ARTIGO 2.....</b>	<b>89</b>
<b>11 CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÃO.....</b>	<b>106</b>
<b>12 ANEXOS.....</b>	<b>108</b>
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido (APESM).....	108
Anexo B: Contrato Terapêutico – Psicoterapia Suportivo-Expressiva.....	110
Anexo C: Contrato Terapêutico – Psicoterapia Cognitivo-Comportamental.....	112
Anexo D: Carta de aprovação no comitê de ética.....	114
Anexo E: Instrumentos <sup>1</sup> .....	116

---

<sup>1</sup> Os instrumentos *Millon Clinical Multiaxial Inventory-III* (MCMI-III), *Outcome Questionnaire* (OQ-45), *SF-12 Health Survey* (SF-12) e *Functional Assessment Short Test* (FAST) não são apresentados como anexos por não serem de domínio público.

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho segue a formatação para teses e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas (UCPEL) e será apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde e Comportamento. Esta tese será dividida em três partes: a primeira referente ao projeto, intitulado: *Efetividade Terapêutica, Personalidade e Marcadores Bioquímicos em Dois Modelos de Psicoterapia Breve para Depressão*. A segunda parte refere-se aos artigos resultantes deste projeto e, finalizando este trabalho, encontra-se a terceira parte, que consiste nas considerações finais.

A primeira parte está subdividida em Identificação; Introdução; Objetivos; Hipóteses; Revisão de Literatura; Métodos; e Referências. Em seguida, foi incluída uma seção com as modificações realizadas entre o projeto e os artigos, que correspondem essencialmente a adaptações metodológicas realizadas durante a execução do trabalho e do texto constante na revisão de literatura do projeto.

A segunda parte consiste nos artigos produzidos a partir dos resultados parciais da coleta de dados. O primeiro artigo, *Pro-inflammatory cytokines and Psychotherapy in Depression: results from a randomized clinical trial*, está publicado no *Journal of Psychiatric Research*. Nele, foram avaliados os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$  antes e depois de 16 sessões de psicoterapia psicodinâmica suportivo-expressiva para depressão, objetivando avaliar se a psicoterapia seria eficaz na diminuição desses níveis enquanto marcadores de sucesso terapêutico. Para tal, foram avaliadas as medidas iniciais e finais e estas foram correlacionadas aos escores relativos aos sintomas depressivos. O segundo artigo, *Personality disorders and depressive symptom improvement in a randomized clinical trial*, é uma comunicação breve que será submetida ao *Journal of Affective Disorders*. Nesse artigo, utilizou-se a

amostra composta pelos dois modelos psicoterapêuticos e buscou-se avaliar a influência da presença de transtornos de personalidade sobre a severidade e a remissão dos sintomas depressivos.

A terceira parte, “Considerações Finais”, busca integrar os principais resultados obtidos nos artigos, de modo a apresentar uma conclusão que responda aos objetivos e hipóteses propostos nesta tese.

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

**1. IDENTIFICAÇÃO**

**1.1 Título:** Efetividade Terapêutica, Personalidade e Marcadores Bioquímicos em Dois Modelos de Psicoterapia Breve para Depressão

**1.2 Doutoranda:** Giovanna Del Grande da Silva Alves

**1.3 Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

**1.4 Instituição:** Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

**1.5 Curso:** Doutorado em Saúde e Comportamento

**1.6 Linha de pesquisa:** Psicologia e Saúde

**1.7 Data:** Julho de 2012

## 2. INTRODUÇÃO

A Depressão maior é um transtorno mental comum e recorrente que causa grande sofrimento psíquico, além de sérios prejuízos gerais ao indivíduo. A Organização Mundial de Saúde estima que 350 milhões de pessoas sofram de depressão (WHO, 2014) e que os transtornos depressivos unipolares serão a primeira causa de sobrecarga global de doença – *global burden of disease* – em 2030 (WFMH, 2012).

A natureza e etiologia da Depressão ainda dividem opiniões em relação a causas psicogênicas e biológicas (Beck & Alford, 2009). Dentre as causas associadas ao transtorno, podem-se citar traumas precoces, estresse, perdas, alterações nos sistemas de neurotransmissores e processos inflamatórios (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008; Rot, Mathew, & Charney, 2009; Saveanu & Nemeroff, 2012; Schneider & Prvulovic, 2013).

Apesar da alta prevalência e recorrência da Depressão, menos da metade dos indivíduos deprimidos tem acesso a tratamentos para o transtorno e, em alguns países, esse número é ainda menor (WFMH, 2012). Ausência de recursos, diagnóstico incorreto e estigma social podem estar dentre os motivos que contribuem para o não tratamento efetivo da Depressão (WHO, 2015). Em contextos de atendimento primário de saúde, as psicoterapias breves são intervenções fundamentais devido ao seu baixo-custo e à facilidade de implementação (WFMH, 2012).

Importantes estudos de metanálise indicam que a maioria dos tratamentos psicológicos para Depressão produzem efeitos substanciais em termos de redução de sintomas e melhora do bem-estar geral (Lambert, 2013). Dentre os tratamentos disponíveis para esse transtorno, modelos breves de psicoterapia psicodinâmica e de psicoterapia cognitivo-comportamental mostram-se efetivos (Bressi, Porcellana,

Marinaccio, Nocito, & Magri, 2010; Cuijpers, Straten, & Andersson, 2008; Driessen et al., 2010; Lopes et al., 2014; Mondin et al., 2015; Nieuwsma et al., 2012; WHO, 2015).

Embora exista um consenso na literatura quanto à efetividade das psicoterapias, é necessária uma compreensão mais ampla das variáveis envolvidas no processo terapêutico (Peuker, Habigzang, Koller, & Araujo, 2009). Nesse sentido, o uso de medidas de acompanhamento e administração repetida podem oferecer subsídios que auxiliem a elucidar as diferentes variáveis e possibilidades atuantes nesse contexto. Dentre elas, a presença de transtornos de personalidade no paciente têm sido associada a não remissão ou a menor diminuição dos sintomas depressivos quando comparados a pacientes sem transtornos de personalidade comórbidos (Gabbard & Simonsen, 2007; Kennedy, Abbott, & Paykel, 2004; Newton-Howes, Tyrer, & Johnson, 2006). Por outro lado, há evidências de que a presença de transtornos de personalidade não é um fator de impacto significativo sobre o desfecho terapêutico na depressão (Mulder, 2002; Bédard, 2015).

Assim, esse estudo busca avaliar as médias iniciais, intermediárias e finais de sofrimento geral, desconforto subjetivo, relacionamento interpessoal e desempenho do papel social conforme a presença de transtornos de personalidade em dois modelos de psicoterapia breve, além de verificar a efetividade terapêutica no que tange a marcadores inflamatórios.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar sofrimento geral, desconforto subjetivo, relacionamento interpessoal e desempenho do papel social (OQ-45) de pacientes deprimidos em dois modelos de Psicoterapia Breve.

#### **3.2 Específicos**

a. Comparar o escore geral, de desconforto subjetivo, relacionamento interpessoal e desempenho do papel social (OQ-45) e a severidade dos sintomas depressivos (BDI) conforme a presença de transtornos de personalidade.

b. Verificar a efetividade de dois modelos de psicoterapia breve, comparando as médias iniciais, intermediárias e finais de qualidade de vida (SF-12), sintomas depressivos (BDI) e funcionamento geral (FAST).

c. Identificar e comparar os níveis iniciais e finais de IL-6 e TNF, como medidas de efetividade terapêutica no modelo de Psicoterapia Psicodinâmica (*Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy*).

c. Verificar a influência de características sociodemográficas na efetividade terapêutica através da comparação das médias iniciais e finais do OQ-45, do BDI, do funcionamento geral e da qualidade de vida com sexo, idade, escolaridade e classificação socioeconômica.

#### 4. HIPÓTESES

- Pacientes que apresentam algum transtorno comórbido de personalidade não apresentam melhora clinicamente significativa de acordo com o instrumento OQ-45 em todos os seus domínios (Escore Total, Desconforto Subjetivo, Relacionamento Interpessoal e Desempenho do Papel Social) em ambos os modelos terapêuticos, quando comparados os escores iniciais e do pós-tratamento.
- Ambos os modelos de psicoterapia breve são efetivos para a melhora na qualidade de vida, diminuição dos sintomas depressivos e melhora do funcionamento geral dos pacientes atendidos, conforme os instrumentos SF-12, BDI e FAST, respectivamente, em ambos os modelos terapêuticos.
- As interleucinas IL-6 e TNF- $\alpha$  apresentarão diminuição significativa dos níveis séricos do baseline ao tratamento, evidenciando efetividade terapêutica do modelo Psicoterapia Psicodinâmica Suportivo-Expressiva.



## 5. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura ocorrerá durante o planejamento e execução de todo o trabalho de pesquisa e publicação dos resultados. Para realizar a busca de artigos, foram utilizadas as bases eletrônicas Pubmed e Psycinfo. Para complementar a busca, foi utilizado ainda o recurso do Google Acadêmico, com o objetivo de ampliar os descritores e recuperar artigos não obtidos pelas estratégias de busca anteriores.

Os critérios de inclusão dos artigos foram estabelecidos de acordo com os objetivos. A busca utilizou os seguintes descritores: (1) *Outcome Questionnaire*; (2) *Personality AND Depression*; (3) *Depression AND TNF*; (4) *Depression AND IL-6*; (5) *Depression AND OQ-45*; (6) *Depression AND cytokines*; (7) *Depression AND CBT*; (8) *Depression AND Psychodynamic Therapy*.

Abaixo, encontram-se descritos os principais resultados da revisão de literatura.

### 5.1 Depressão: caracterização, prevalência e psicoterapias

O Transtorno Depressivo Maior é uma condição clínica que causa alterações em nível de sentimento, pensamento e comportamento, causando sentimentos persistentes de tristeza e perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, podendo também levar a uma variedade de problemas emocionais e físicos. (APA, 2013a, 2013b). Outros sintomas que exercem impacto sobre o indivíduo consistem em perda de apetite, insônia ou hipersonia, energia diminuída, sentimentos de culpa ou desvalorização de si mesmo, dificuldades relacionadas à atenção e concentração e, em casos mais graves, risco de suicídio (WFMH, 2012; WHO, 2015).

Na maioria dos países, a prevalência de depressão ao longo da vida varia entre 8% e 12%. No Brasil, a prevalência de Depressão em amostras de base populacional é de 17-20%, enquanto que em amostras clínicas esse número varia entre 22% e 47%

(Andrade et al., 2012; Fleck et al., 2003; Molina et al., 2012; Munhoz, 2012). Estudos sobre a efetividade da psicoterapia para Depressão demonstram resultados positivos (remissão de sintomas variando entre 35% e 70%) em pacientes tratados pelas mais diversas formas de psicoterapia em comparação a pacientes em fila de espera, que receberam placebo ou que não foram tratados (Lambert, 2013).

A depressão é um transtorno que pode ser seguramente diagnosticado e tratado em contextos de atendimento primário (WFMH, 2012). De fato, proporcionar a esses pacientes a opção do tratamento psicoterápico é importante por diversas razões, dentre elas: 1) muitos pacientes preferem psicoterapia à medicação; 2) é necessário que se ofereça opções de tratamento para pacientes que não melhoram somente com medicação ou que não podem fazer uso dela por algum motivo; 3) a psicoterapia pode fornecer grandes benefícios em termos de custos e prevenção de recaída (Nieuwsma et al., 2012). Nesse sentido, as psicoterapias breves podem ser facilmente implementadas e representar uma ótima opção de intervenção. Ademais, modelos de psicoterapia breve podem fortalecer a capacidade de adaptação realista, de discernimento e de retificações de significações vividas, por meio do esclarecimento de aspectos básicos do paciente (Fiorini, 2008).

Diversos estudos evidenciaram a efetividade de modelos breves de psicoterapia psicodinâmica, incluindo a SEDP - *Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy for Depression* (Luborsky et al., 1995), e de psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) para Depressão (Bressi et al., 2010; Cuijpers et al., 2008; Driessen et al., 2010; Lopes et al., 2014; Mondin et al., 2015; Nieuwsma et al., 2012; WHO, 2015).

Especificamente, um estudo que comparou a Psicoterapia SEDP com uso de farmacoterapia e placebo para Depressão observou melhora dos sintomas depressivos após 16 semanas, mesmo entre os pacientes mais graves (Cuijpers et al., 2008). Outro

estudo comparou SEDP com tratamento usual (TAU) e revelou maior diminuição estatística e clinicamente significativa dos sintomas depressivos (31% versus 21%) e comportamentais (31% versus 14%) entre os pacientes tratados com SEDP, demonstrando mudança confiável e reingresso nos escores normativos padrão (Gibbons et al., 2012). Além disso, uma investigação sobre ganhos terapêuticos identificou ganhos repentinos de magnitude semelhante aos ganhos da TCC, além de afetar uma porcentagem similar de indivíduos e ocorrer quase ao mesmo tempo dos ganhos da TCC, apesar de apresentarem menor estabilidade e maior reversão após o tratamento (Tang, Luborsky, & Andrusyna, 2002).

Inúmeros estudos evidenciam a efetividade da Psicoterapia Cognitivo-Comportamental para Depressão. Dois recentes e importantes estudos de revisão de literatura/metanálise revelaram a eficácia de tratamentos psicológicos para a Depressão, destacando-se a TCC como um dos tratamentos mais robustos para o transtorno (Barth et al., 2013; Linde et al., 2015). Ademais, uma investigação que comparou a TCC com Terapia Narrativa revelou diminuição significativa dos sintomas depressivos em ambos os modelos, embora com maior remissão na TCC (Lopes et al., 2014).

Ambos os modelos de psicoterapia breve utilizados nesse projeto são efetivos no tratamento da Depressão. Todavia, a crescente prevalência e recorrência desse transtorno demandam a continuidade de trabalhos voltados à compreensão de todos os aspectos envolvidos em sua fisiopatologia e ao desenvolvimento de estratégias de tratamento breve, de baixo custo e de fácil implementação no sistema básico de saúde.

## **5.2 Medidas de Processo e Efetividade em Psicoterapia**

A pesquisa em psicoterapia pressupõe duas questões centrais: 1) Quais mudanças ocorrem durante a terapia e em consequência desta? e 2) Como essas

mudanças ocorrem? A primeira questão refere-se ao resultado, e a segunda, ao processo terapêutico (Serralta, 2010).

Um dos primeiros trabalhos quantitativos sobre resultados em psicoterapia foi uma revisão que constatou que não havia evidências da efetividade da psicoterapia (Eisenck, 1952). Desde então, inúmeras pesquisas e revisões demonstraram a efetividade dessa modalidade de tratamento e que, em geral, nenhum modelo de psicoterapia é mais eficaz do que outro (Gold, 2015).

Existem várias investigações sobre resultados terapêuticos em ensaios clínicos que sugerem que esses efeitos podem ser alcançados com uma média de 12 a 14 sessões de terapia (Lambert, 2013). Na sexta edição do *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, importantes conclusões sobre a pesquisa focada nos resultados terapêuticos são elencadas, incluindo: 1) 40% a 60% dos pacientes demonstram beneficiarem-se de protocolos de pesquisa controlados, embora esse número seja significativamente menor na prática clínica rotineira; 2) a psicoterapia facilita a remissão de sintomas e melhora o funcionamento geral; 3) 50% dos indivíduos podem apresentar mudanças significativas após cerca de 20 sessões de psicoterapia; 4) os efeitos da psicoterapia tendem a ser duradouros (Lambert, 2013).

Apesar das evidências da efetividade das psicoterapias, ainda não há uma explicação baseada em evidência de *como* ou *porque* a maior parte das intervenções produz mudança, isto é, o que é importante para que um tratamento funcione (Peuker et al., 2009). Na atualidade, há maior ênfase na demonstração dos fatores específicos responsáveis pela efetividade da psicoterapia, o que se caracteriza como pesquisa de processo (Siefert, Delfie, & Baity, 2009). O objetivo principal da investigação de processos é compreender os mecanismos de ação das psicoterapias (Serralta, 2010). A identificação de variáveis das quais pode depender a eficácia/efetividade de um

tratamento pode contribuir para o delineamento de estratégias úteis para a obtenção da mudança terapêutica. Desta maneira, estudos experimentais podem favorecer a construção de evidências científicas que subsidiarão a prática psicoterapêutica (Peuker et al., 2009).

### **5.3 Fatores Comuns, Personalidade e Depressão**

O efeito de uma intervenção psicoterápica pode ocorrer pela interação de variáveis relacionadas ao paciente, ao terapeuta e à relação estabelecida entre eles (Peuker et al., 2009). Essa perspectiva contempla a hipótese dos fatores comuns das psicoterapias, que postula que embora existam diversos modelos de psicoterapia diferentes, estas compartilham de alguns fatores comuns entre elas (McAleavey & Castonguay, 2015).

Rosenzweig defendeu a hipótese da relativa equivalência entre as formas de psicoterapia quanto a sua efetividade (Rosenzweig, 1936), abordando o que passaria a ser conhecido como o Veredicto Dodô, em alusão a uma obra de Lewis Carrol, na qual o Pássaro Dodô, quando questionado ao final de uma corrida sobre quem seria o vencedor, responde: “*Todos* ganharam e *todos* devem receber prêmios” (Carrol, 2010). O estudo minucioso do processo terapêutico permite examinar a validade da hipótese do veredicto Dodô que, embora corroborada por diversas pesquisas, tem sido questionada por alguns pesquisadores que consideram a equivalências das psicoterapias um mito que reflete as limitações das variáveis de um estudo e dos delineamentos e procedimentos de investigação utilizados (Serralta, 2010).

Os fatores inespecíficos ou comuns geralmente referem-se àqueles que são comuns a todas ou quase todas as psicoterapias e que contribuem para sua eficácia: 1) elementos não-técnicos, geralmente ligados ao relacionamento interpessoal; 2) aspectos

da psicoterapia que mostram eficácia terapêutica, mas não são referidos ou especificados no corpo teórico dessa psicoterapia; ou 3) potenciais ingredientes ativos cuja natureza ou impacto ainda não foram determinados (Trancas, Melo, & Santos, 2008).

Um estudo constatou que o resultado de uma psicoterapia se deve 40% a variáveis relacionadas ao cliente/fatores extra terapêuticos, 30% a fatores comuns, 15% a fatores relacionados a efeito placebo, e 15% a fatores relacionados à técnica psicoterapêutica específica (Lambert, 1992). Estudos mais recentes corroboram a importância dos fatores comuns para a mudança psicoterapêutica (Kazdin, 2005; McAleavey & Castonguay, 2015; Wampold, 2015). Dentre os fatores comuns listados na literatura, incluem-se variáveis do paciente (ex: motivação, identificação com o terapeuta, estrutura/organização), variáveis do terapeuta (estilo do terapeuta, experiência, entre outros) e variáveis inter-relacionais, sendo a aliança terapêutica destaque em muitos estudos (Lambert, 2013). A personalidade é uma das variáveis do paciente que se associa ao desfecho psicoterapêutico, incluindo em pacientes deprimidos (Gabbard & Simonsen, 2007; Kennedy et al., 2004; Newton-Howes et al., 2006) e pode influenciar as variáveis interpessoais, como no estabelecimento ou na qualidade da aliança terapêutica (Barnicot et al., 2012; Castonguay, 1996; Smits, Luyckx, & Smits, 2015).

Os transtornos de personalidade associam-se a formas de pensamento e sentimento acerca de si próprio e de outros que afetam de forma significativa e adversa o funcionamento de um indivíduo em diversos aspectos (APA, 2013c). Indivíduos que apresentam transtornos de personalidade tendem a apresentar menor resiliência e a serem adaptavelmente inflexíveis (Millon, Millon, Meagher, Grossman, & Ramnath, 2004). Diversos estudos sugerem que indivíduos que apresentam depressão com

transtornos de personalidade comórbidos apresentam pouca ou menor melhora dos sintomas depressivos (Kennedy et al., 2004) ou podem necessitar de maior tempo de tratamento para ter um desfecho positivo nesse sentido (Gabbard & Simonsen, 2007).

Um estudo recente concluiu que o neuroticismo, fator de personalidade caracterizado por instabilidade emocional e dificuldade em lidar com situações negativas (McCrae & Costa, 1997), parece predizer episódios depressivos iniciais e recorrentes (Noteboom, Beekman, Vogelzangs, & Penninx, 2016). Outro estudo recente evidencia a complexidade e severidade dessa associação ao demonstrar que a presença de transtornos de personalidade dobra (aproximadamente) o risco de tentativas de suicídio em pacientes com transtornos de humor (Jylhä et al., 2016).

Kennedy, Abott e Paikel avaliaram 61 pacientes em uma coorte de 10 anos e identificaram que muitos pacientes que apresentavam depressão e transtornos de personalidade comórbidos permaneciam clinicamente doentes por mais tempo do que os que não apresentavam essa comorbidade (Kennedy et al., 2004). Ademais, um estudo de metanálise revela que a comorbidade com transtornos de personalidade em pacientes deprimidos está associada a um aumento do risco de desfecho psicoterapêutico pobre (Newton-Howes et al., 2006).

Apesar das evidências que associam a presença de transtornos de personalidade à maior severidade da depressão e a um pior desfecho terapêutico em relação aos sintomas depressivos, os achados ainda são controversos. Um estudo recente evidenciou que a presença de um transtorno de personalidade não afeta negativamente a adesão ou o sucesso terapêutico em psicoterapias breves para transtornos de eixo I, incluindo a depressão (Bédard, Russell, & Myhr, 2015).

Uma revisão realizada em 2002 indica que o transtorno de personalidade comórbido não deve ser visto como um impedimento para a resposta psicoterapêutica

positiva, uma vez que esse tipo de resultado depende fundamentalmente da metodologia do estudo, tendo em vista a variação dada pelas formas de avaliação desses transtornos (Mulder, 2002). Além disso, outros estudos evidenciam boa resposta terapêutica (dos sintomas depressivos) apesar da presença de transtornos de personalidade (Abbass, Town, & Driessen, 2011; Muszer & Bailer, 2011).

#### **5.4 Depressão e Citocinas (*The cytokine hypothesis of Depression*)**

Um marcador biológico é definido como uma característica que é objetivamente mensurada e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica, podendo auxiliar na predição do curso de uma doença e na tomada de decisões em relação a medidas profiláticas e de tratamento (Atkinson et al., 2001). O papel da inflamação como um marcador biológico de doenças cardiovasculares, diabetes e câncer é uma das compreensões atuais mais importantes, contribuindo para a ampliação do interesse na elucidação de seu papel em relação a transtornos neuropsiquiátricos, como a Depressão (Miller, Haroon, Raison, & Felger, 2013).

Uma ativação do sistema de estresse e, conseqüentemente, do sistema nervoso simpático está ligada à liberação de citocinas pró-inflamatórias (Vismari, Alves, & Palermo-Neto, 2008). A produção de citocinas se dá periféricamente por uma variedade de células do sistema imunológico e suas concentrações na circulação são geralmente baixas ou ausentes (Marques, Cizza, & Sternberg, 2007).

No cérebro, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e neuronal. Elas regulam o crescimento e a proliferação das células gliais, modulam a atividade dos peptídeos opióides endógenos e ativam o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), podendo ainda afetar o metabolismo dos sistemas noradrenérgico,



serotoninérgico e dopaminérgico (Marques et al., 2007).

As citocinas podem ser classificadas segundo suas ações ou propriedades, tais como ações pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias promovem a ativação do processo inflamatório, auxiliando na eliminação de patógenos e na resolução do processo inflamatório (Marques et al., 2007). A Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral Alpha (TNF- $\alpha$ ) estão dentre as principais citocinas pró-inflamatórias associadas à Depressão (Dowlati et al. , 2010, Miller et al. , 2013)

A ativação de citocinas no SNC produz o chamado *sickness behavior* ou “comportamento doentio”, que consiste em febre, sonolência, fadiga, falta de apetite e de interesse, menor concentração e diversas alterações comportamentais, o que tem sido associado à depressão (Berthold-Losleben & Himmerich, 2008; Marques et al., 2007). Nesse sentido, as citocinas pró-inflamatórias atuam como neuromoduladores, mediando os aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (Vismari et al., 2008).

Diversos estudos demonstram o envolvimento de processos inflamatórios na depressão e revelam níveis séricos de marcadores inflamatórios elevados em pacientes com o transtorno, seguidos de sua respectiva diminuição após tratamento farmacológico (Dantzer et al., 2008; Dowlati et al., 2010; Dunjic-Kostic et al., 2013; Furtado & Katzman, 2015; Himmerich et al., 2008; Lanquillon, Krieg, Benning-Abu-Shach, & Vedder, 2000; Leonard, 2014; Miller et al., 2013; Rot et al., 2009; Schneider & Prvulovic, 2013) ou de intervenções não farmacológicas para a depressão, tais como eletroconvulsoterapia, atividade física, relaxamento, entre outras (Branco et al., 2014; Carneiro, Fonseca, Vieira-Coelho, Mota, & Vasconcelos-Raposo, 2015; Irwin, Olmstead, & Carroll, 2015; Jr. et al., 2015; Kéri, Szabó, & Kelemen, 2014; Ranjbar et al., 2015; Thorton, Andersen, Schuller, & III, 2009). Contudo, o elo causal entre

inflamação e depressão ainda não está claro. Além disso, há poucos estudos comparando níveis inflamatórios pré e pós-intervenção psicoterapêutica para Depressão, justificando a necessidade de estudos nessa área.

Especificamente, dois estudos locais avaliaram a expressão de IL-6 e TNF- $\alpha$  em pacientes deprimidos: um estudo piloto indicou que os níveis de IL-6 foram significativamente menores após um protocolo breve de psicoterapia cognitivo-comportamental e que a variação desses níveis e a taxa de remissão estiveram significativamente correlacionados (Gazal et al., 2013); o segundo estudo (Moreira et al., 2015) revelou níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  significativamente reduzidos após psicoterapia (TCC), embora não tenha havido correlação entre a remissão dos sintomas depressivos e a redução dos níveis das citocinas.

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 Delineamento**

Estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado.

### **6.2 Participantes**

Adultos de 18 a 60 anos de idade que buscarem por tratamento psicoterapêutico no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental (APESM) da UCPel. Além disso, o ensaio clínico será divulgado nos serviços de saúde do município, tais como: CAPS, UBS, ambulatórios e hospitais, a fim de captar um número maior de participantes.

Estima-se que o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental em conjunto com a Clínica Psicológica da UCPel realize a triagem de pelo menos mil pacientes por ano. Considerando que a prevalência de depressão atinja cerca de 20% em amostras clínicas, acredita-se que 200 pacientes tenham depressão, excluindo aqueles que não preencherão os critérios de elegibilidade. Assim, objetiva-se incluir no estudo aproximadamente 120 pacientes, sendo 60 por protocolo de intervenção.

#### ***6.2.1 Critérios de inclusão***

- Ter entre 18 e 60 anos de idade;
- Ser diagnosticado com depressão maior pela equipe do estudo;
- Aceitar a coleta de material biológico proposta pelo estudo.

#### ***6.2.2 Critérios de exclusão***

- Estar em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico em outro local;

- Apresentar risco de suicídio;
- Fazer uso abusivo de alguma substância psicoativa;
- Quando o diagnóstico de depressão for secundário a outra patologia.

## **6.3 Procedimentos e Instrumentos**

### **6.3.1 Randomização**

Os indivíduos que preencherem os critérios de elegibilidade serão randomizados entre dois modelos de intervenção breve: Psicoterapia Cognitiva Comportamental e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-Expressiva de tempo limitado.

A randomização se dará por aleatorização simples. Para tal, 60 etiquetas de cada modelo de psicoterapia serão colocadas em um envelope pardo e será sorteada uma etiqueta para cada paciente incluído. O pesquisador responsável pela randomização não participará do processo de avaliação, nem de intervenção psicoterapêutica. Além disso, a equipe responsável pela avaliação do baseline e pós-intervenção será cega quanto ao modelo de intervenção aplicado.

### **6.3.2 Modelos de Intervenção**

Os pacientes elegíveis receberão psicoterapia individual de 14 a 16 sessões, uma vez por semana, com cinquenta minutos de duração, em um dos modelos de intervenção descritos abaixo. A psicoterapia será 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 serão supervisionados por pesquisadores com formação nos modelos propostos.

### ***6.3.2.1 Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva (SEDP) de tempo limitado***

Modelo de 16 sessões estruturado a partir da proposição de Lester Luborsky (Luborsky et al., 1995). Baseia-se na análise do padrão central de relações que cada pessoa segue ao conduzir seus relacionamentos e é formulado a partir de suas narrativas de interação com outras pessoas. As técnicas utilizadas são suportivas (objetivam manter o nível de funcionamento do paciente) e expressivas (possibilitar a expressão e compreensão dos conflitos). As principais técnicas são: 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.

#### ***6.3.2.1.1 The Core Conflictual Relationship Theme (CCRT)***

Todas as sessões serão gravadas e degravadas para possibilitar o estudo da aderência ao modelo terapêutico proposto e a aplicação do método CCRT previsto no modelo terapêutico de Lambert. Esse método identifica padrões de relacionamento a partir de episódios de relacionamento, nos quais o paciente narra uma situação de interação com outra pessoa. Um juiz realiza a discriminação dos episódios de relacionamento e classifica suas unidades nos componentes “desejos, necessidades e intenções”, “reações do outro” e “reações do sujeito” e os protocoliza em categorias que serão, posteriormente, computadas. O CCRT é composto a partir das categorias de maior frequência no protocolo - Ex: “Eu desejo ser compreendido” (desejo); “se os outros rejeitam e opõem-se” (reação do outro), “eu me sinto deprimida” (reação do sujeito) (Lhullier, 1998). Nesse projeto, o CCRT será utilizado para o estabelecimento do foco terapêutico.

### **6.3.2.2 Psicoterapia Cognitivo Comportamental (TCC)**

Compõe-se de 14 sessões estruturadas de acordo com a proposta de Aaron Beck (1997). Em geral, cada sessão do presente modelo psicoterapêutico segue um roteiro que se inicia 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.

### **6.3.3 Instrumentos e Coleta de Dados**

#### **6.3.3.1 Medidas psicológicas**

- **Millon Clinical Multiaxial Inventory – III (MCMI-III):** A avaliação de transtornos de personalidade será realizada através do MCMI-III (Sousa, 2011), que é um dos instrumentos mais utilizados para avaliação de transtornos de personalidade. A versão original apresentou bons coeficientes de consistência interna e validade (Millon, 1994). Esse instrumento objetiva avaliar indivíduos com idade  $\geq 18$  anos. É composto de 175 afirmativas, às quais o indivíduo deve responder como “verdadeiro” ou “falso”, e avalia 14 transtornos de personalidade e 10 síndromes clínicas. A prevalência mínima que indica presença de Transtorno da Personalidade (TP) é 85%, podendo este ser: Esquizóide, Evitativo, Depressivo, Dependente, Histriônico, Narcisista, Antissocial, Sádico, Compulsivo, Negativista, Masoquista, Esquizotípico, Borderline, e Paranóide. A versão brasileira do MCMI-III está em processo de validação.

- **Outcome Questionnaire 45.2 (OQ-45):** Esse instrumento mede o progresso do paciente durante a terapia e destina-se a administração repetida durante o curso do

tratamento e ao seu término. De forma geral, o OQ é uma avaliação breve que pode ser usada antes (como medida de *baseline*) e após o tratamento (como medida de desfecho) e que tenta mensurar a experiência subjetiva de um indivíduo e seu funcionamento geral (Lambert et al., 2004). É composto de 45 frases que refletem situações/pensamentos/sentimentos avaliados em uma escala likert (nunca a sempre) de frequência de ocorrência na última semana. O conjunto dos 45 itens fornece um escore de escala total e, além dele, três domínios independentes: Sofrimento Subjetivo (*Symptom Distress* - SD), Relacionamento Interpessoal (*Interpersonal Relationship* - IR) e Desempenho do Papel Social (*Social Role Performance* - SR). O escore total pode variar entre 0 e 180 pontos. Quanto maior o escore, maior é o sofrimento do indivíduo de forma geral e/ou no domínio correspondente. Todavia, há pontos de corte estabelecidos que indicam sofrimento significativo: Escore Total  $\geq 63$ ; SD  $\geq 36$ ; IR  $\geq 15$ ; e SR  $\geq 12$ . Além destes, o manual do instrumento oferece um índice de mudança confiável/significativa (diminuição do escore entre avaliações) para cada domínio, sendo eles: Escore Total  $\geq 14$ ; SD  $\geq 12$ ; IR  $\geq 8$ ; e SR  $\geq 7$  (Lambert et al., 2004). O OQ-45 já foi adaptado para o Brasil (Carvalho & Rocha, 2009) e está em processo de validação.

- **SF-12 Health Survey (SF-12)**: Esta é uma escala de 12 itens que avalia de forma breve e ampla oito domínios ou aspectos de saúde considerados importantes na descrição e acompanhamento de indivíduos acometidos por alguma doença ou transtorno. Além disso, a escala fornece um escore composto de saúde física e saúde mental. Os oito domínios de qualidade de vida avaliados são: Funcionamento Físico, Aspecto Físico, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspecto Social, Aspecto

Emocional, Saúde Mental (Ware et al., 2009). O SF-12 está validado para o Brasil (Camelier, 2012).

- ***Beck Depression Inventory (BDI-II)***: O instrumento original (Beck, Steer, & Brown, 1996) e a versão validada para o Brasil (Gomes-Oliveira, Gorenstein, Neto, Andrade, & Wang, 2012) apresentam bons coeficientes de validade e fidedignidade. O BDI-II é composto de 21 itens que objetivam avaliar a intensidade da depressão em amostras populacionais e clínicas. Cada item consiste em quatro afirmativas organizadas em severidade crescente de um sintoma específico. Esses itens estão de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 2002). Os pontos de corte para o instrumento são: escore  $\leq 27$  para sintomas leves e moderados; e escore  $\geq 28$  para sintomas severos.

- ***Functional Assessment Short Test (FAST)***: A FAST é uma escala aplicada pelo entrevistador, composta de 24 itens divididos em seis áreas específicas de funcionamento: autonomia, funcionamento ocupacional, funcionamento cognitivo, dificuldades financeiras, relacionamento interpessoal e atividades de lazer. Quanto maior o escore, maior o prejuízo funcional do paciente. Os coeficientes de validade e fidedignidade foram considerados bons ou muitos bons (Rosa et al., 2007).

#### **6.3.3.2 Coleta de Dados**

A aplicação dos instrumentos de medidas psicológicas ocorrerá de acordo com o quadro abaixo. A coleta de material biológico será realizada por alunos dos cursos de enfermagem, bioquímica ou medicina, todos treinados e supervisionados pelos pesquisadores. O sangue será coletado por punção venosa (15 mL de sangue – 5 mL de plasma e 10 mL de soro).



<b>Instrumento</b>	<b>Momento de aplicação</b>
MCMIII	Avaliação APESM
OQ-45 <sup>a</sup>	Todas as sessões do EC
SF-12 <sup>b</sup>	- Avaliação APESM - Sessões 10 e 18 (Psicoterapia SE) e 10 e 16 (TCC)
BDI <sup>b</sup>	Sessões 1, 10 e 18 (Psicoterapia SE) e 1, 10 e 16 (TCC)
FAST <sup>b</sup>	Sessões 1, 10 e 18 (Psicoterapia SE) e 1, 10 e 16 (TCC)

<sup>a</sup>A aplicação do OQ-45 ocorrerá sempre antes das sessões

<sup>b</sup>A aplicação do SF-12, BDI e da FAST ocorrerá ao final das sessões correspondentes.

#### Quadro 1 – Cronograma de aplicação das medidas psicológicas

##### **6.3.3.3 Estudo-piloto:**

Será realizado um estudo piloto com doze pacientes, sendo dois pacientes por terapeuta. Estes pacientes não serão incluídos na amostra e servirão como atividade prática do processo de treinamento e teste da logística do estudo.

##### **6.3.3.4 Seleção e Treinamento da equipe de pesquisa:**

O treinamento consistirá na apresentação da equipe e explicação dos aspectos metodológicos e logísticos do estudo. Os modelos de intervenção serão treinados antes do início do estudo e supervisionados durante o mesmo. Serão aplicados por seis psicólogos treinados para tal, com supervisão de todos os casos atendidos semanalmente pelos coordenadores do estudo com formação em psicologia, membros do grupo de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento.

#### **6.4. Análise de dados**

Serão utilizados tablet PCs para a coleta dos dados nas avaliações. Os dados permanecerão armazenados nos tablet PCs e, durante todo o processo de coleta, serão realizadas cópias de segurança em Pen Drives, no serviço de armazenamento seguro on-line (Cloud Storage) Google Drive e no Notebook onde será realizada a análise. O aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7 irá interpretar os questionários no formato extensible markup language (XML) e gravar os dados coletados em pacotes XML individuais para cada sujeito participante. Os dados serão analisados no software SPSS 21, através da comparação (ANOVA) entre médias/medianas dos instrumentos (OQ-45, BDI, SF-12 e FAST) e dos marcadores bioquímicos com as variáveis independentes e com as variáveis dicotômicas que serão criadas em relação aos transtornos de personalidade do MCMI (Ter ou não ter Transtorno de Personalidade), de acordo com os objetivos específicos dos artigos redigidos. A análise multivariada será realizada nos casos em que haja interferência de fatores de confusão, através de Regressão Linear.

Para as Análises bioquímicas da amostra de soro, serão dosados os marcadores periféricos de interesse (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) com os kits comerciais disponíveis (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA) em um leitor de microplacas (Molecular Devices, Spectra Max 190).

#### **6.5 Aspectos éticos**

Neste protocolo de pesquisa, serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 466/2012. Os participantes receberão informações sobre os objetivos da pesquisa e assinarão um termo de “Consentimento livre e esclarecido”. 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 apresentarem risco de suicídio ou uso abusivo de substâncias psicoativas na avaliação inicial ou no decorrer do processo terapêutico serão encaminhadas para o Ambulatório de Psiquiatria do Campus Olivé Leite. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (Anexo D).

### **6.5.1 Riscos**

Este projeto apresenta riscos mínimos à saúde dos participantes, descritos no termos de consentimento da avaliação da APESM, sendo estes um mal estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Além disso, sabe-se que alguns pacientes podem não se beneficiar de psicoterapia e alguns podem, inclusive, apresentar uma piora geral ou de sintomas específicos. Apesar dos estudos apresentarem taxas de piora específicas, há uma prevalência relativamente constante de que 5% a 10% dos pacientes adultos podem deteriorar com o tratamento psicoterapêutico (Lambert, 2013).

### **6.5.2 Benefícios**

Em termos de contribuições do projeto, espera-se propiciar uma visão integrada do processo depressivo como fenômeno biopsicossocial, buscando uma compreensão multisistêmica do quadro depressivo e das variáveis relacionadas ao processo psicoterapêutico. Além disso, uma proposta de intervenção psicoterapêutica breve aplicável ao Sistema público de Saúde, efetiva tanto na remissão dos sintomas quanto em alterações biológicas e melhor qualidade de vida e de funcionamento, pode ser uma alternativa de utilização na Atenção em Saúde Mental. No que se refere aos ganhos

diretos aos participantes, os mesmos se beneficiarão de um tratamento psicoterapêutico de eficácia comprovada e de forma gratuita, além de encaminhamento especializado caso necessário (conforme descrito nos aspectos éticos).

## 6.6 Cronograma

Atividades	2012						2013	2014	2015												2016		
	3	4	5	6	7	8 a 12	1 a 12	1 a 12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	
Elaboração do projeto																							
Revisão de literatura																							
Coleta dos dados																							
Análise dos dados																							
Elaboração dos artigos																							
Apresentação dos resultados e Defesa																							

## 6.7 Orçamento

Descrição	Valor (R\$)
<b>Avaliações (baseline, pós-intervenção e follow-up)</b>	2,75 * 720 = 1.980,00
Vales transporte (6 vales por paciente * 120 pacientes = 720 vales). Primeiro Mês, quinto mês e décimo primeiro mês.	
<b>Intervenções</b>	
Vales transporte (30 vales por paciente * 120 pacientes = 3600 vales). Segundo mês.	2,75 * 3600 = 9.900,00
<b>Análise Bioquímica</b>	
Human TNF-alpha DuoSet (1 KT) - cód cat. DY210	3963,00
Human IL-6 DuoSet (1 KT) - cód cat. DY206	3963,00
Human BDNF DuoSet (1 KT) - cód cat. DY248	3963,00
<b>DESPESAS DE CAPITAL – Primeiro mês</b>	
01 Notebook para armazenamento e análise dos dados	2000,00
Software QSR Nvivo Educational na versão 10 (2 licenças)	2500,00
Material Bibliográfico	1500,00
<b>Total</b>	<b>29769,00</b>
<b>TOTAL</b>	<b>59929,00</b>

\* Apoio financeiro da CNPQ e da FAPERGS

## REFERÊNCIAS

- Abbass, A., Town, J., & Driessen, E. (2011). The efficacy of Short-term Psychodynamic Psychotherapy for Depressive Disorders with comorbid Personality Disorder. *Psychiatry*, 74(1), 58-71.
- American Psychological Association - APA (2002). *Dagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. text revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- American Psychological Association - APA (2013a). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5 ed.)*. Washington, DC.
- American Psychological Association - APA (2013b). Major Depressive Disorder and the “Bereavement Exclusion”. Retrieved from <http://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/dsm-5>.
- American Psychological Association - APA (2013c). Personality Disorders Fact Sheet - DSM-5. Retrieved from <http://www.dsm5.org/Documents/Personality%20Disorders%20Fact%20Sheet.pdf>.
- Andrade, L., Wang, Y.-P., Andreoni, S., Silveira, C., Alexandrino-Silva, C., Siu, E., ... Viana, M. (2012). Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLoS ONE*, 7(2), e31879.
- Atkinson, A., Magnuson, W., Wayne Colburn, DeGruttola, V., DeMets, D., Downing, G., ... Zeger, S. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95.

- Barnicot, K., Katsakou, C., Bhatti, N., Savill, M., Fearn, N., & Priebe, S. (2012). Factors predicting the outcome of psychotherapy for borderline personality disorder: A systematic review. *Clinical Psychology Review, 32*, 400-412.
- Barth, J., Munder, T., Gerger, H., Nüesch, E., Trelle, S., Znok, H., ... Cujipers, P. (2013). Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *PloS Med, 10*(5), e1001454.
- Beck, A., & Alford, B. (2009). *Depression: Causes and Treatment* (2 ed.). Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory: second edition manual*. San Antonio (TX): The Psychological Corporation.
- Bédard, M., Russell, J. J., & Myhr, G. (2015). Impact of personality psychopathology on outcome in short-term cognitive-behavioral therapy for Axis I disorders. *Psychiatry Research, 230*, 524-530.
- Berthold-Losleben, M., & Himmerich, H. (2008). The TNF- $\alpha$  System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology. *Current Neuropharmacology, 6*, 193-202.
- Branco, J., Jansen, K., Oses, J., Souza, L., Alves, G., Lara, D., & Silva, R. (2014). Practice of leisure-time physical activities and episodes of mood alteration amongst men and women. *Journal of Affective Disorders, 169*, 165-169.
- Bressi, C., Porcellana, M., Marinaccio, P. M., Nocito, E. P., & Magri, L. (2010). Short-Term Psychodynamic Psychotherapy Versus Treatment as Usual for Depressive and Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Journal of Nervous & Mental Disease, 198*(9), 647-652.

- Camelier, A. (2004) Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo.
- Carneiro, L., Fonseca, A., Vieira-Coelho, M. A., Mota, M., & Vasconcelos-Raposo, J. (2015). Effects of structured exercise and pharmacotherapy vs. pharmacotherapy for adults with depressive symptoms: A randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research, 71*, 48-55.
- Carrol, L. (2010). *Aventuras de Alice no País das Maravilhas; Através do Espelho e o que Alice encontrou por lá* (M. L. Borges, Trans.). Rio de Janeiro: Zahar.
- Carvalho, L., & Rocha, G. (2009). Translation and cultural adaptation of Outcome Questionnaire (OQ-45) to Brazil. *Psico-USF, 14*(3), 309-316.
- Castoguy, L. (1996). Predicting the Effect of Cognitive Therapy for Depression: A Study of Unique and Common Factors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*(3), 497-504.
- Cuijpers, P., Straten, A. v., & Andersson, G. (2008). Psychotherapy for Depression in Adults: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*(7), 909-922.
- Dantzer, R., O'Connor, J., Freund, G., Johnson, R., & Kelley, K. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience, 9*(1), 46-56.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E., & Lanctôt, K. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry, 67*(446-457).

- Driessen, E., Cuijpers, P., Maat, S., Abbass, A., Jonghe, F., & Dekker, J. (2010). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 30*, 25-36.
- Dunjic-Kostic, B., Ivkovid, M., Radonjic, N., Petronijevic, N., Pantovic, M., Damjanovic, A., . . . Jasovic-Gasic, M. (2013). Melancholic and atypical major depression - Connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 43*, 1-6.
- Eisenck, H. (1952). The effects of psychotherapy: an evaluation. *Journal of Consulting Psychology, 16*(5), 319-324.
- Fiorini, H. (2008). *Teoria e Técnica de Psicoterapias*. São Paulo: Martins Fontes.
- Fleck, M., Lafer, B., Sougey, E., Porto, J. A. D., Brasil, M. A., & Juruena, M. F. (2003). Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Revista Brasileira de Psiquiatria, 25*(2), 114-122.
- Furtado, M., & Katzman, M. (2015). Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Research, 229*, 27-36.
- Gabbard, G., & Simonsen, E. (2007). The impact of personality and personality disorders on the treatment of depression. *Personality and Mental Health, 1*, 161-175.
- Gazal, M., Souza, L., Fucolo, B., Wiener, C., Silva, R., Pinheiro, R., . . . Kaster, M. (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.
- Gibbons, M., Thompson, S., Scott, K., Schauble, L., Mooney, T., Thompson, D., . . . Crits-Christoph, P. (2012). Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy in



- the Community Mental Health System: A Pilot Effectiveness Trial for the Treatment of Depression. *Psychotherapy (Chic)*, 49(3), 303-316.
- Gold, C. (2015). Quantitative Psychotherapy Outcome Research: Methodological Issues. In O. Gelo, A. Pritz & B. Rieken (Eds.), *Psychotherapy Research - Foundations, Process, and Outcome* (1 ed., pp. 648): Springer-Verlag Wien.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Neto, F. L., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(4), 389-394.
- Himmerich, H., Fulda, S., Linseisen, J., Seiler, H., Wolfram, G., Himmerich, S., . . . Pollmächer, T. (2008). Depression, comorbidities and the TNF-system. *European Psychiatry*, 23, 421-429.
- Irwin, M., Olmstead, R., & Carroll, J. (2015). Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*, 1-13.
- Jylhä, P., Rosenström, T., Mantere, O., Suominen, K., Melartin, T., Vuorilehto, M., . . . Isometsä, E. T. (2016). Personality disorders and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 190, 632-639.
- Kazdin, A. (2005). Treatment Outcomes, Common Factors, and Continued Neglect of Mechanisms of Change. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 12(2), 184-188.
- Kennedy, N., Abbott, R., & Paykel, E. (2004). Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 184, 330-336.

- Kéri, S., Szabó, C., & Kelemen, O. (2014). Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *40*, 235-243.
- Lambert, M. (1992). Eclectic Psychotherapy: an introduction and overview. In J. Norcross & M. Goldfried (Eds.), *Handbook of Psychotherapy Integration* (pp. 94-129). New York: Basic Books.
- Lambert, M. (2013). Outcome in Psychotherapy: The Past and Important Advances. *Psychotherapy*, *50*(1), 42-51.
- Lambert, M., Morton, J., Hatfield, D., Harmon, C., Hamilton, S., Reid, R., . . . Burlingame, G. (2004). *Administration and Scoring Manual for the OQ-45.2*. Orem, UT: American Professional Credentialing Services.
- Lambert, M. (2013). *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change* (6 ed.). New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Lanquillon, S., Krieg, J.-C., Benning-Abu-Shach, U., & Vedder, H. (2000). Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *22*(4), 370-378.
- Leonard, B. (2014). Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *48*(261-267), 261.
- Lhullier, A. (1998). O Tema Central de Conflito de Relacionamento *Novos Modelos de Investigação em Psicoterapia* (pp. 55-98). Pelotas: Educart.
- Linde, K., Sigterman, K., Kriston, L., Rücker, G., Jamil, S., Meissner, K., & Schneider, A. (2015). Effectiveness of Psychological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine*, *13*(1), 56-68.

- Lopes, R., Gonçalves, M., Machado, P., Sinai, D., Bento, T., & Salgado, J. (2014). Narrative Therapy vs. Cognitive-Behavioral Therapy for moderate depression: Empirical evidence from a controlled clinical trial. *Psychotherapy Research*, 24(6), 662-674.
- Luborsky, L., Mark, D., Hole, A., Popp, C., Goldsmith, B., & Cacciola, J. (1995). Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy of Depression: A Time-Limited Version *Dynamic Therapies for Psychiatric Disorders (Axis I)* (1 ed., pp. 480). New York: Basic Books.
- Marques, A., Cizza, G., & Sternberg, E. (2007). Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(Supl I), 27-32.
- McAleavey, A., & Castonguay, L. (2015). The Process of Change in Psychotherapy: Common and Unique Factors. In O. Gelo, A. Pritz & B. Rieken (Eds.), *Psychotherapy Research - Foundations, Process, and Outcome* (1 ed., pp. 648): Springer-Verlag Wien.
- McCrae, R., & Costa, P. (1997). Personality Trait Structure as a Human Universal. *American Psychologist*, 52(5), 509-5016.
- Miller, A., Haroon, E., Raison, C., & Felger, J. (2013). Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depression and Anxiety*, 30, 297-306.
- Millon, T. (1994). *Millon Clinical Multiaxial Inventory - III manual*. Minneapolis: National Computer Systems.
- Millon, T., Millon, C., Meagher, S., Grossman, S., & Ramnath, R. (2004). Personality Disorders: Classical Foundations *Personality Disorders in Modern Life* (2 ed.). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

- Molina, M. R. A. L., Wiener, C. D., Branco, J. c., Jansen, K., Souza, L. D. M. d., Tomasi, E., . . . Pinheiro, R. T. (2012). Prevalência de Depressão em Usuários de Unidades de Atenção Primária. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 39(6).
- Mondin, T., Cardoso, T., Jansen, K., Silva, G., Souza, L., & Silva, R. (2015). Long-term effects of cognitive therapy on biological rhythms and depressive symptoms: a randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 187, 1-9.
- Moreira, F. P., Cardoso, T. d. A., Mondin, T. C., Souza, L. D. d. M., Silva, R., Jansen, K., . . . Wiener, C. D. (2015). The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of Neuroimmunology*, 285, 143-146.
- Mulder, R. (2002). Personality Pathology and Treatment Outcome in Major Depression: A Review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 359-371.
- Munhoz, T. N. (2012). *Prevalência e Fatores Associados à Depressão em Adultos: estudo de base populacional*. (Mestrado), Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
- Muszer, K., & Bailer, J. (2011). Effect of Personality Disorders on Course and Treatment Outcome of Behaviour Therapy in an Outpatient Sample. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 61(7), 303-310.
- Newton-Howes, G., Tyrer, P., & Johnson, T. (2006). Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry*, 188, 13-20.
- Nieuwsma, J., Trivedi, R., McDuffie, J., Kronish, I., Benjamin, D., & Jr, J. W. (2012). Brief Psychotherapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 43(2), 129-151.

- Noteboom, A., Beekman, A., Vogelzangs, N., & Penninx, B. (2016). Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *Journal of Affective Disorders, 190*, 156-161.
- Peuker, A. C., Habigzang, L., Koller, S., & Araujo, L. (2009). Avaliação de Processo e Resultado em Psicoterapias: Uma Revisão. *Psicologia em Estudo, 14*(3), 439-445.
- Ranjbar, E., Memari, A., Hafizi, S., Shayestehfar, M., Mirfazeli, F., & Eshghi, M. (2015). Depression and Exercise: A Clinical Review and Management Guideline. *Asian J Sports Med, 6*(2).
- Rosa, A., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., . . . Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health, 3*(5).
- Rosenzweig, S. (1936). Some Implicit Common Factors in Diverse Methods of Psychotherapy. *American Journal of Orthopsychiatry, 6*(3), 412-415.
- Rot, M., Mathew, S., & Charney, D. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal, 180*(3), 305-313.
- Saveanu, R., & Nemeroff, C. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America, 35*, 51-71.
- Schneider, B., & Prvulovic, D. (2013). Novel biomarkers in major depression. *Current Opinion in Psychiatry, 26*(1), 47-53.
- Serralta, F. (2010). *Outcome in Psychotherapy: The Past and Important Advances*. (Doutorado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- Siefert, C., Delfie, K., & Baity, M. (2009). Process Measures for Psychodynamic Psychotherapy. In R. Levy & J. Ablon (Eds.), *Handbook of Evidence-Based Psychodynamic Psychotherapy* (pp. 411). USA: Humana Press.
- Smits, D., Luyckx, K., & Smits, D. (2015). Structural Characteristics and External Correlates of the Working Alliance Inventory-Short Form. *Psychological Assessment, 27*(2), 545-551.
- Sousa, H. K. C. d. (2011). *Estudos de Validade da Escala de Dependência Alcólica do Millon Clinical Multiaxial Inventory III para o Brasil*. (Mestrado Dissertation), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- Tang, T., Luborsky, L., & Andrusyna, T. (2002). Sudden Gains in Recovering From Depression: Are They Also Found in Psychotherapies Other Than Cognitive-Behavioral Therapy? *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 70*(2), 444-447.
- Thorton, L., Andersen, B., Schuller, T., & III, W. C. (2009). A psychological intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine, 71*(7).
- Trancas, B., Melo, J., & Santos, N. (2008). O Pássaro de Dodó e os Factores Comuns em Psicoterapia. *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca - PsiLogos, 5*(1), 75-87.
- Vismari, L., Alves, G., & Palermo-Neto, J. (2008). Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Revista de Psiquiatria Clínica, 35*(5), 196-204.
- Wampold, B. (2015). How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry, 14*, 270-277.

- Ware, J. E., Kosinski, M., Turner-Bowker, D. M., Sundaram, M., Gandek, B., & Maruish, M. E. (2009). *SF-12v2 Health Survey: Administration Guide for Clinical Trial Investigators*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.
- World Federation for Mental Health (2012). *Depression: A Global Crisis*. Retrieved from [http://wfmh.com/wp-content/uploads/2013/11/2012\\_wmhday\\_english.pdf](http://wfmh.com/wp-content/uploads/2013/11/2012_wmhday_english.pdf).
- World Health Organization - WHO (2014). *Integrating the response to mental disorders and other chronic diseases in health care systems*. Retrieved from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112830/1/9789241506793\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112830/1/9789241506793_eng.pdf).
- World Health Organization - WHO (2015). Depression - Fact Sheet. Retrieved December 2015, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- Wright Jr., K., Drake, A., Frey, D., Fleshner, M., Desouza, C., Gronfier, C., & Czeisler, C. (2015). Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain, Behavior, and Immunity*, 47, 24-34.

## MODIFICAÇÕES ENTRE O PROJETO E OS ARTIGOS

Após a elaboração do projeto e com a execução do processo, percebeu-se a necessidade de algumas adaptações que facilitarão ou viabilizariam um melhor andamento do trabalho e avaliação de resultados.

Em primeiro lugar, a seção de revisão de literatura foi reescrita e acrescida de dados mais recentes, visando ampliar a qualidade e abrangência da revisão que ocorreu durante todo o trabalho.

As adaptações metodológicas realizadas estão descritas abaixo, com respectiva numeração correspondente ao método do projeto original:

- **6.2 Participantes:** Acrescentou-se anúncio em rádios locais como medida de recrutamento da amostra.
- **6.2.1 Critérios de Inclusão:** Não estava descrito claramente no projeto original a assinatura do *termo de consentimento livre e esclarecido* (APESM) como critério de inclusão, embora tenha sido aplicado desde o princípio. Além disso, identificou-se a necessidade do estabelecimento das regras terapêuticas (setting) específicas ao ensaio clínico, as quais foram sistematizadas em um *contrato terapêutico* assinado em duas vias (uma para o terapeuta e outra para o paciente) na primeira sessão, juntamente com a aplicação dos instrumentos iniciais, nos dois modelos terapêuticos. O último critério incluído consiste no *consentimento do paciente em relação à gravação dos áudios* das sessões, o que também foi descrito no contrato terapêutico.



- **6.2.2 Critérios de exclusão:** Os dois primeiros critérios de exclusão listados no projeto original sofreram alterações (1 – Estar em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico em outro local; e 2 – Apresentar risco de suicídio). Estabeleceu-se um tempo mínimo de *dois meses sem tratamento farmacológico* para que o paciente pudesse ingressar no ensaio clínico. Em relação ao risco de suicídio, os pacientes que apresentavam risco de suicídio leve poderiam ser incluídos no ensaio clínico, após discussão dos casos específicos entre os coordenadores da avaliação (APESM), avaliador, coordenadores do ensaio clínico e terapeutas. Dessa forma, foram excluídos somente casos de *risco de suicídio moderado e grave*.

Além dessas alterações, outros dois critérios de exclusão foram incluídos, a saber: *presença de sintomas psicóticos* e *recusa quanto à gravação dos áudios* das sessões (especialmente no modelo psicoterapêutico dinâmico).

- **6.3.1 Randomização:** Duas alterações foram feitas nesse sentido. Primeiramente, a randomização se deu por inclusão de *10 etiquetas* de cada modelo terapêutico no envelope, visando maior equidade entre os modelos durante a entrada de pacientes. Além disso, o *pesquisador responsável pela randomização participou do processo de intervenção terapêutica*, embora se tenha tentado manter os cuidados éticos e metodológicos em relação à randomização.
- **6.3.2 Modelos de Intervenção:** Além dos psicólogos alunos do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPEL, foram incluídos como terapeutas *alunos de iniciação científica ou estudantes voluntários do curso de*

*Psicologia*, com supervisão semanal dos casos atendidos coordenada por professor experiente no modelo de atendimento. Além disso, *psicólogos* não vinculados ao Programa também foram incluídos como terapeutas em *caráter voluntário*, participando também das supervisões semanais.

- **6.3.3.3 Estudo-piloto:** O número previsto de *pacientes* em estudo piloto (doze pacientes sendo dois pacientes por terapeuta) *aumentou na medida em que o número de terapeutas foi ampliado*. Além disso, houve casos em que o paciente piloto abandonava ou recusava-se a continuar o tratamento sem que o terapeuta tivesse a chance de treinar todos os instrumentos do protocolo de atendimento. Nesses casos, o terapeuta recebia um novo paciente piloto. Ao final do ensaio, 46 pacientes foram incluídos como estudo piloto.
- **6.3.3.4 Seleção e Treinamento da equipe de pesquisa:** A proposta do projeto original previa que a aplicação dos modelos de intervenção fosse realizada por seis psicólogos. Entretanto, *novos terapeutas* (psicólogos e estudantes de Psicologia) foram incluídos e outros foram se retirando da pesquisa, resultando em número final de 35 terapeutas participantes em algum momento do projeto.
- **6.4 Análise de dados:** Inicialmente era previsto que todos os instrumentos fossem respondidos diretamente em tablets. Entretanto, observou-se que o instrumento *OQ-45* traria maior benefício se aplicado primeiramente em papel e depois fosse cuidadosamente digitado no tablet. Assim, o terapeuta poderia utilizar os dados de acompanhamento no processo terapêutico.

- **6.5 Aspectos éticos:** Inclui-se nesse item o contrato terapêutico (descrito nos critérios de inclusão e constante nos anexos).

## **ARTIGO 1**

Publicado no **Journal of Psychiatric Research** - 75 (2016) 57-64

### **Pro-inflammatory cytokines and Psychotherapy in Depression: results from a randomized clinical trial**

Giovanna Del Grande da Silva, Carolina David Wiener, Luana Porto Barbosa,  
Jaciana Marlova Gonçalves Araujo, Mariane Lopez Molina, Pedro San Martin, Jean  
Pierre Oses, Karen Jansen, Luciano Dias de Mattos Souza, Ricardo Azevedo da Silva

## **Abstract**

Depression is a serious condition that is associated with great psychic suffering and major impairments on the patient's general health, quality of life, and social and occupational activities. In some cases, it may lead to suicide. Regardless of the innumerable research works that have already addressed depression in wide and specific facets, there is still a lot to grasp in order to effectively help preventing and treating depression. This work presents data from a randomized clinical trial that sought to evaluate the effectiveness of two brief psychotherapeutic for Depression: Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy (SEDP). This was a convenience sample composed of 46 individuals that were evaluated using a structured diagnostic interview and then randomly allocated to the SEDP group. We examined baseline and post-intervention serum levels of the Interleukin-6 (IL-6) and the Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) in addition to the severity of depressive symptoms according to the Outcome Questionnaire - 45.2 (OQ-45.2) and the Beck Depression Inventory (BDI). Results show that serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels, as well as the scores from the OQ-45.2 and the BDI significantly decreased after 16 sessions of SEDP ( $p < 0.001$ ), except for the Interpersonal Relationship domain from the OQ-45. Despite the reduction of serum cytokines levels and OQ-45 and BDI scores, they were only significantly correlated regarding the social role domain from the OQ-45. Nonetheless, our data suggests an effective role of brief psychodynamic psychotherapy in the reduction of depressive symptoms and serum inflammatory levels that are associated with depression.

## **Keywords**

Depression, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor, Cognitive Behavioral Therapy, Supportive-Expressive Psychodynamic Therapy, cytokines.

## **Introduction**

Depression is a common mental disorder that often starts at a young age, reduces people's functioning, it is often recurring, and can lead to suicide (WFMH, 2012). The World Federation for Mental Health states that Depression is estimated to affect 350 million people and lifetime prevalence rates range from approximately 3 percent in Japan to 16.9 percent in the United States, with most countries falling somewhere between 8 to 12 percent. Moreover, unipolar depressive disorders will be the leading cause of the global burden of disease by 2030 (WFMH, 2012). Population-based studies in Brazil found a general prevalence of depression of 17-20% (Andrade et al. , 2012, Munhoz, 2012), while the prevalence found in clinical samples ranges from 22% to 47% (Fleck et al. , 2003, Molina et al. , 2012)

The nature and etiology of depression is subject of divided opinion regarding psychogenic and biological causes (Beck and Alford, 2009, Maes et al. , 1995). Several investigations have demonstrated an association between inflammatory processes and major depressive disorder (Dantzer et al. , 2008, Neto et al. , 2011, Rot et al. , 2009, Schneider and Prvulovic, 2013). In fact, several clinical studies and animal models pointed that inflammation increases the risk of occurrence of major depressive episodes (Bayramgürler et al. , 2013, Dantzer, O'Connor, 2008, Heesch et al. , 2013, Maes, Meltzer, 1995) even though the causal relation between them is still unclear.

Pro-inflammatory cytokines, such as the Interleukin-6 (IL-6) and the Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) may represent the key factor in the (central) mediation of the behavioral, neuroendocrine and neurochemical features of depressive disorders (Schiepers et al. , 2005). They coordinate the local and systemic inflammatory response to microbial pathogens and act on the brain to cause behavioral symptoms of sickness, such as sleepiness, fatigue, loss of appetite and decreased libido (Berthold-Losleben and

Himmerich, 2008, Dantzer, O'Connor, 2008). These symptoms have been described as “sickness behavior” and are related to the behavioral changes of depression (Berthold-Losleben and Himmerich, 2008). It is possible that depression represents a maladaptive version of cytokine-induced sickness, which could occur when activation of the innate immune response is exacerbated in intensity and/or duration, or that takes place in the context of an increased vulnerability to depression (Dantzer, O'Connor, 2008).

Studies have found increased serum levels of inflammatory biomarkers in depressed patients and decreased levels after antidepressant pharmacological intervention (Dowlati et al. , 2010, Dunjic-Kostic et al. , 2013, Himmerich et al. , 2008, Lanquillon et al. , 2000, Leonard, 2014). Other studies have associated non-pharmacological interventions (e.g. exercise, electroconvulsive therapy, sleep deprivation, relaxation) both with depressive symptoms and inflammatory markers (Branco et al. , 2014, Buel et al. , 2015, Carneiro et al. , 2015, Irwin et al. , 2015, Jr. et al. , 2015, Kéri et al. , 2014, Ranjbar et al. , 2015). However, literature is yet to reveal if the reduction of depressive symptoms after psychotherapy is accompanied by a reduction in pro-inflammatory cytokines serum levels. One pilot study evaluated the changes in IL-6 levels after seven sessions of cognitive-behavioral psychotherapy and revealed a significant decrease in the IL-6 levels after the intervention (Gazal et al. , 2013). Another study found a significant decrease in the severity of depressive symptoms and serum IL-6 and TNF— $\alpha$  after cognitive-behavioral psychotherapy, but not in narrative cognitive therapy (Moreira et al. , 2015). Moreover, one study on cognitive therapy for depression and peripheral oxidative stress parameters found that cognitive psychotherapies were able to counteract peripheral oxidative stress in depressed patients, reducing thiobarbituric acid reactive species (TBARS) levels in the

follow-up, nitric oxide in the post-treatment and follow-up, and increasing the total thiol content in the post-treatment and follow-up (Kaufmann et al. , 2015) .

In terms of psychotherapy, the key interventions for depression in primary care settings are treatment with generic antidepressant drugs and brief psychotherapy. Studies reveal a significant reduction of depressive symptoms after short-term psychodynamic psychotherapy at post-treatment and at follow-up (Bressi et al. , 2010, Driessen et al. , 2010, Leichsenring, 2001). It may strengthen the patient's abilities of realistic adaptation, insight, problem-solving, and rectification, through the elucidation of basic aspects of the patient's current situation (Fiorini, 2008). Moreover, there is a need for laboratorial measures to indicate treatment termination due to the limitation of self-report instruments.

Having considered this background, the aim of this study was to investigate the reduction of depressive symptoms and concomitant changes in pro-inflammatory cytokine levels in depressed patients before and after sixteen sessions of brief psychodynamic psychotherapy.

## **Methods**

This was a quasi-experimental study that evaluated depressed patients who participated in a randomized clinical trial conducted in a mental health ambulatory (Pelotas/Brazil). The clinical trial tested the efficacy of two short-term psychotherapeutic models for depression (Supportive Expressive Dynamic Psychotherapy and Cognitive-Behavioral Psychotherapy). This work presents data from the dynamic psychotherapeutic model only. The clinical trial is nested within an outpatient research and mental health evaluation service from the Catholic University of Pelotas.



**Recruitment:**

Public health facilities in the urban area of Pelotas, including primary care and mental health units, were contacted. Recruitment also included advertisements at local media and referral from other research works at the university.

**Participants:**

This was a convenience sample. The participants were individuals who have voluntarily sought our psychology service (after reading or hearing about the research in the media) wishing to receive treatment; or had been referred from the public facilities where recruitment took place.

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. Major Depressive Disorder and comorbidities were evaluated by a Psychologist previously trained regarding evaluation methods and who attended to weekly supervision meetings. In case of any doubts concerning the diagnosis, patient was furtherly evaluated by a psychiatrist from the research team.

Patients who were diagnosed with MDD were included in the clinical trial if they had signed informed consent and if they fulfilled the following criteria: (1) MDD was the only or the most distressing current disorder; (2) the patient agreed to the treatment; (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.

### **Data Collection:**

Data collection occurred from July 2012 to June 2015. Blood samples were obtained at baseline and post-treatment (sessions 1 and 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. Instruments on depressive symptoms were also administered at sessions 1 and 18.

### **Outcomes:**

The diagnosis of Depression and comorbidities was carried out using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus (Amorim, 2000). The ABEP (Brazilian Association of Research Companies (Pesquisa). 2003) was used to evaluate the socioeconomic status of the participants. The Outcome Questionnaire-45 (OQ-45) (Lambert et al. , 2004) and the Beck Depression Inventory (BDI-II) ) (Beck et al. , 1996) were used to evaluate the severity of depressive symptoms.

### **Biochemical assay**

For the biochemical analyses, 10 milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a anticoagulant-free vacuum tube after the interview, between 8:00 and 11:00 am; patients were required a minimum fasting period of 4 hours. The blood was immediately centrifuged at 4,000 x g for 10 min, and serum was kept frozen at -80 °C until analysis.

Serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were measured using a commercially available enzyme immunoassay kit (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA). Briefly, the samples and standard curve were incubated in 96-well microplates coated with mouse anti-human antibodies for the cytokines of interest (IL-6 or TNF-  $\alpha$ ) for 2 hours at room temperature. The plates were then washed 3 times with wash buffer, supplemented with biotinylated mouse anti-human probes for the cytokine of interest (IL-6 or TNF-  $\alpha$ ), and incubated for 2 hours at room temperature. After washing, a third incubation with streptavidin conjugated to horseradish–peroxidase (diluted 1:200) was carried out for 20 minutes at room temperature. After 20 minutes, the plates were washed and incubated for 20 minutes with the substrate solution (R&D Systems) and stopped with 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (R&D Systems). The amount of IL-6 and TNF-  $\alpha$  was determined by measuring the absorbance at 450 nm. The standard curve demonstrated a direct relationship between the optical density and IL-6 and TNF-  $\alpha$  concentration. All samples and standards were measured in duplicate, and the coefficient of variation was less than 5%. The IL-6 and TNF-  $\alpha$  levels were expressed in pg/mL.

### **Treatment Protocol**

The protocol was composed of eighteen sessions that included sixteen 50-minute sessions of Supportive-Expressive (SE) Dynamic Psychotherapy of Depression (Luborsky et al. , 1995), as proposed by Luborsky's theory. The first and eighteenth sessions were aimed at rapport and data collection (Figure 1).

The SE Dynamic Psychotherapy of Depression is focused on the dynamic issues presented by depressed patients (sense of helplessness, vulnerability to disappointment and loss, states of anger turned inward rather than directed outward, vulnerability of the self-esteem, suicidal ideation and intention, pessimistic explanatory style, poor capacity

to recognize the state of depression, poor capacity to notice events that trigger depression, inclination to expect negative responses from self and others). The four basic tasks of SE dynamic psychotherapy are: (1) attend to forming an alliance; (2) formulate the basic relationship pattern by means of the core conflictual relationship theme (CCRT) method; (3) help the patient to come to a generally higher morale and acquire ways of coping and mastering the conflicts in the CCRT; and (4) attend to the meanings of separation from the treatment so that they will not interfere with the patient's retention of the gains. Full other details may be obtained in the manual (Luborsky, Mark, 1995).

In order to determine the CCRT of each patient, the first three sessions of psychotherapy were transcribed by a neutral research member (graduate Psychology student). The transcribed session was sent to a randomized judge, who did not participate in supervisions or reunions with the research group. The judge would identify the CCRT of the patient, in accordance with the method's manual (Luborsky, 1984) and, afterwards, the therapist would receive the CCRT in order to be used as the focus of the treatment, alongside the other dynamic aspects of depression aforementioned.

### **Statistical analyses:**

Analyses were conducted in the software SPSS version 21 and the GraphPad Prism 6.0 for Windows. The Student's t test for paired-samples was used to compare the baseline and post-treatment mean scores of the OQ-45 (total score and subscales) and the BDI. The differences in the serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels at baseline and post-treatment were evaluated using the Wilcoxon signed-ranked test, and the Mann-Whitney and the Kruskal-Wallis test was used to verify the association between the

independent variables and the cytokines levels. The results with p-values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

### **Ethical Aspects:**

The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. This 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.

### **Results**

A total of 322 individuals were initially enrolled in the clinical trial. From these, 87 participants were excluded for scheduling the first session and not attending it (for three times) or for fulfilling exclusion criteria after beginning treatment. The clinical trial was composed of 235 individuals (128 in the SEDP group and 107 in the CBT group). From these, 56 individuals concluded SEDP treatment and 56 participants concluded CBT. Ten blood samples from the individuals that concluded SEDP treatment could not be included in the analysis.

Thus, 46 participants were included in this report (Table 1). From these, 36 (76.1%) individuals were female, mostly (56.5%) from socioeconomic class B, with mean  $33.85 \pm 10.52$  years of age and  $11.17 \pm 03.62$  years of study. Thirty-one (67.4%) individuals presented some (or more than one) chronic clinical disorder (37.0% spinal problems, 06.5% arthritis or rheumatism, 04.3% cancer, 02.2% diabetes, 13.0% bronchitis or asthma, 13.0% hypertension, 10.9% cardiac problems, 02.2% kidney

insufficiency, 02.2% tuberculosis, 19.6% tendinitis or synovitis, 04.3% cirrhosis, 19.6% other), 47.8% presented some comorbid anxiety disorder, 67.4% presented some comorbid personality disorder, 19.6% were smokers, 32.6% were alcohol users/abusers, and 8 (17.4%) individuals were on psychiatric medication (benzodiazepines). In addition, 43 (93.5%) individuals concluded the treatment protocol, and 3 (06.5%) people abandoned therapy.

The independent variables which were significantly associated ( $p < 0.20$ ) with serum IL-6 and/or TNF- $\alpha$  levels at baseline and/or at post-intervention were considered as possible confounding factors. Baseline/post-intervention serum IL-6 levels were associated with age ( $p = 0.191$ ;  $p = 0.039$ ) and current use of psychiatric medication ( $p = 0.126$ ;  $p = 0.776$ ), but not with gender ( $p = 0.256$ ;  $p = 0.732$ ), socioeconomic status ( $p = 0.849$ ;  $p = 0.958$ ), schooling ( $p = 0.940$ ;  $p = 0.636$ ), chronic clinic disorders ( $p = 0.930$ ;  $p = 0.246$ ), presenting some anxiety disorder ( $p = 0.688$ ;  $p = 0.561$ ), presenting some personality disorder ( $p = 0.494$ ;  $p = 0.228$ ), current use of tobacco ( $p = 0.699$ ;  $p = 0.616$ ), and current alcohol abuse ( $p = 0.464$ ;  $p = 0.427$ ). Baseline/post-intervention serum TNF- $\alpha$  levels were associated with gender ( $p = 0.148$ ;  $p = 0.501$ ), socioeconomic status ( $p = 0.990$ ;  $p = 0.115$ ), and presenting some anxiety disorder ( $p = 0.671$ ;  $p = 0.176$ ), but not with age ( $p = 0.294$ ;  $p = 0.995$ ), schooling ( $p = 0.912$ ;  $p = 0.667$ ), chronic clinic disorders ( $p = 0.410$ ;  $p = 0.328$ ), current use of psychiatric medication ( $p = 0.530$ ;  $p = 0.330$ ), presenting some personality disorder ( $p = 0.892$ ;  $p = 0.303$ ), current use of tobacco ( $p = 0.989$ ;  $p = 0.255$ ), and current alcohol abuse ( $p = 0.913$ ;  $p = 0.817$ ).

Baseline serum IL-6 levels were significantly correlated with the social role domain of the OQ-45 ( $r = 0.403$ ;  $p = 0.005$ ) and the initial BDI score ( $r = 0.391$ ;  $p = 0.007$ ). Serum TNF- $\alpha$  levels were significantly correlated with the social role domain of the OQ-45 ( $r = 0.348$ ;  $p = 0.018$ ) at baseline. The analysis revealed a significant decrease in

severity of depressive symptoms according to the BDI ( $p=0.000$ ) and significantly reduced mean of total score and subscales scores in the OQ-45 ( $p=0.000$ ), except for the interpersonal relationships domain ( $p=0.137$ ). Nonetheless, mean OQ-45 scores remained above the cutoff scores in all domains.

Concerning the pro-inflammatory cytokines, serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels significantly decreased ( $p=0.000$ ) after short-term dynamic psychotherapy (Table 2). There was no significant association between serum IL-6 or TNF- $\alpha$  levels and severity of depressive symptoms at post-intervention. Nonetheless, the variation of serum IL-6 levels ( $\Delta$  IL6) was significantly associated with score reduction in the social role domain ( $\Delta$ OQ SR) of the OQ-45 ( $p=0.026$ ), but the correlation was not maintained after adjustment for age and current use of medication ( $p=0.178$ ). The variation of serum TNF- $\alpha$  levels ( $\Delta$  TNF) was significantly associated with the social role domain of the OQ-45 ( $\Delta$ OQ SR) even after adjusting for gender, socioeconomic status, and presenting some anxiety disorder ( $p=0.002$ ). (Figure 2)

## **Discussion**

This is the first study, to our knowledge, to present changes in serum cytokine levels correlated with the reduction of depressive symptoms after short-term dynamic psychotherapy. Up to the moment, most studies have addressed the association between inflammation and depression using pharmacological treatment (Lanquillon, Krieg, 2000, Leonard, 2014, Marques-Deak et al. , 2007) and little is known about such changes after psychotherapeutic interventions. In addition, the studies on psychotherapy and inflammation so far have used CBT models of treatment and there is no data regarding psychodynamic approaches of therapy.

Several studies have showed the involvement of the immune system in depression. However, the exact mechanisms that contribute for this disorder are not fully understood (Furtado and Katzman, 2015). The main pro-inflammatory cytokines involved in depression are IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . Nevertheless, IL-6 signaling is necessary to regulate the release of these cytokines; thus, there is an increase of IL-6 promoting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  release (Dantzer, O'Connor, 2008). One meta-analysis reported significantly higher concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-6 in depressed patients, whereas there were no differences in the concentrations of the other pro-inflammatory cytokines investigated (IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-8 and IFN-  $\gamma$ ). The authors suggest that these negative results are because the studies used considerable small population sizes, which may have made it difficult to observe associations (Dowlati, Herrmann, 2010). Interestingly, it has been suggested that the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  are involved in the stimulation of corticotropin-releasing hormone activating the HPA axis and increasing the cortisol levels (Cowen, 2002). Dysregulation of the HPA axis is an important finding associated with depressive behavior, underscoring the direct clinical significance of elevations in pro-inflammatory cytokines (Dantzer, O'Connor, 2008). Another work (Howren et al. , 2009) determined that CRP, IL-6, IL-1, and soluble IL-1 receptor levels are increased in depressed patients. On the other hand, other works suggest that the inhibition of anti-inflammatory cytokines promotes an increase in intensity and duration in sickness behavior (Dantzer, O'Connor, 2008). In animal models, central administration of IL-10 attenuates behavioral sickness signals induced by LPS and IL-10-deficient mice have an exacerbated sickness behavior when LPS is administered (Bluthé et al. , 1999, Leon et al. , 1999). Moreover, recent findings of our laboratory showed that higher IL-10 levels were observed in depressed patients with later disease onset when compared with controls or early-onset patients, and these levels



were negatively correlated with illness duration (Gazal et al. , 2015). Thus, these changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain support the idea that the immune balance regulates several cytokines functions in depression.

Pro-inflammatory cytokines are essential for normal brain development and homeostatic regulation of synaptic scaling. It is the disturbance of this intricate equilibrium between physiological and pathophysiological levels of cytokines in the brain that affects synaptic plasticity and plays a critical role in the pathophysiology of MDD (Khairova et al. , 2009). Concerning inflammation and psychotherapy, one important study (Kéri, Szabó, 2014) evaluated the pro-inflammatory pathways related to the “leaky gut” hypothesis of depression and CBT. Their results indicate a significant reduction of 16S rDNA level, Toll-Like Receptors-4 expression and factor Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B cells (NF- $\kappa$ B) expression, but there was no significant decrease of IL-6 levels. Another study (Kaufmann, Gazal, 2015) investigated the oxidative-antioxidative systems in depression in response to CBT and narrative cognitive therapy. Both psychotherapies were able to reduce thiobarbituric acid reactive species (TBARS) levels in the follow-up, nitric oxide at post-treatment and follow-up, and increasing the total thiol content at post-treatment and follow-up.

One pilot study (Gazal, Souza, 2013) indicated that IL-6 levels and depressive symptoms were significantly reduced after therapy. Even though there was no correlation of IL-6 levels and symptom severity, the variation of IL-6 levels and the remission rate were significantly correlated, which is in accordance to the present investigation. Another study (Moreira, Cardoso, 2015) showed significantly reduced IL-6 and TNF- $\alpha$  levels after CBT. Nonetheless, there was no correlation between the remission of depressive symptoms and the decrease of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels. Our results reveal that serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels significantly decreased after

intervention ( $p \leq 0.001$ ), which corroborates the findings from other studies, including important reviews and meta-analysis studies (Dantzer, O'Connor, 2008, Dowlati, Herrmann, 2010, Gazal, Souza, 2013, Howren, Lamkin, 2009, Liu et al. , 2012, Moreira, Cardoso, 2015), and add on to the specific field of psychotherapy (and SEPD) and inflammation.

The present study also found that the social role domain from the OQ-45 was significantly correlated with serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels at baseline and with serum TNF- $\alpha$  levels at post-treatment. This is a very important result that corroborates the association between sickness symptoms, such as social withdrawal, in depression and inflammation (Einseberger et al. , 2010) and the results linking social ties to aspects of inflammation (Chiang et al. , 2012). The social role domain focuses on the patient's level of dissatisfaction, conflict, distress, and inadequacy in tasks related to their employment, family roles, and leisure life (Lambert, Morton, 2004). Studies show that lonelier individuals present increased levels of pro-inflammatory cytokines in response to an acute psychological stressor (Moieni et al. , 2015a). Moreover, recent studies have found increased TNF- $\alpha$  levels in response to endotoxin, which is a laboratory stressor (Chiang, Eisenberger, 2012, Einseberger, Inagaki, 2010, Moieni, Irwin, 2015a, Moieni et al. , 2015b, Song et al. , 2015)..

Short-term dynamic psychotherapy has been effective in reducing depressive symptoms, which is in accordance with other studies (Bressi, Porcellana, 2010, Driessen, Cuijpers, 2010). Psychological interventions can profoundly alter patients' sets of beliefs, ways of thinking, affective states and patterns of behavior. Nevertheless, the putative mechanisms and underlying changes in the brain still need elucidation (Linden, 2006). There is evidence that synaptic plasticity is impaired in mood disorders, and that activation of the immune system network may be related to at least some

aspects of the complex pathophysiology of depressive disorders (Khairova, Machado-Vieira, 2009). Studies with antidepressant medication indicate that inhibiting pro-inflammatory cytokine signaling is a potential strategy for treating depressive disorders, especially in patients with evidence of increased inflammatory activity before therapy, who might be less likely to respond to conventional agents (Khairova, Machado-Vieira, 2009).

The Beck Depression Inventory and the Outcome Questionnaire are widely used instruments in clinical and research practice and their use in this randomized clinical trial add reliability to our results. Nonetheless, scores remained above the cutoff scores indicating mild to moderate depression in the BDI (score  $\geq 12$  indicates mild depression; score  $\geq 20$  indicates moderate depression; and score  $\geq 35$  indicates severe depression) and clinically significant distress in the OQ-45 (Total Score  $\geq 63$ ; Symptom Distress  $\geq 36$ ; Interpersonal Relationship  $\geq 15$ ; Social Role  $\geq 12$ ). However, this does not invalidate our results since there are innumerable variables that may play an important role on therapy outcome (Lambert, 2013).

The present study found age and current use of medication to be possible confounding factors in the associations with IL-6 levels, which is in accordance to other studies (Glaus et al. , 2014, Howren, Lamkin, 2009, Liu, Ho, 2012, Ramirez et al. , 2016). In fact, the association between the variation of serum IL-6 levels and symptom remission (social role) was not maintained after adjusting for these variables. Gender, socioeconomic status and anxiety disorders were found to be possible confounding factors in the associations with TNF- $\alpha$  levels, which is also in accordance with literature (Fraga et al. , 2015, Glaus, Vandeleur, 2014, Martin et al. , 2015, Wagner et al. , 2015). Nevertheless, the association between the decrease of serum TNF- $\alpha$  levels and the

improvement of the scores in the social role domain from the OQ-45 persisted meaningful even after adjusting for these variables.

Our study has some limitations. First, this was a convenience sample and we had a relatively small sample size, which precluded the stratification of cytokine levels (i.e. markedly low or elevated levels) in order to maintain statistical power. These factors could prevent the generalization of our results; however, the main goal of this study was to understand the relationship between depressive symptoms and cytokine levels before and after psychotherapy regardless of inflammatory cut-off points, since it has not been quite described in literature. Another possible limitation is that we did not stratify the results according to types of depression, as other studies have presented (Dunjic-Kostic, Ivkovid, 2013, Marques-Deak, Neto, 2007, Miller et al. , 2013). However, there is evidence that the sub-classification of depression may not predict differences in cytokine levels (Marques-Deak, Neto, 2007) and that some types of depression are not associated with differences in the concentrations of cytokines (Rudolf et al. , 2014).

Literature shows that the field of depression, depressive symptoms and psychotherapeutic approaches for depression has been widely studied. Nonetheless, the continued increasing incidence and recurrence of depressive episodes urge for research works aimed at understanding its physiopathology, its psychodynamics, and at developing low-cost, brief, and effective treatment strategies for Depression to be implemented in primary health care. This study is a contribution on the field of inflammation and depression and on the effectiveness of short-term psychotherapy for depression.

## References

- ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa). (2003). *Dados com base no Levantamento Sócio Econômico (IBOPE)*. Retrieved from: <http://www.abep.org.br>.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista diagnóstica breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22:106-15.
- Andrade L, Wang Y-P, Andreoni S, Silveira C, Alexandrino-Silva C, Siu E, et al. Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLoS ONE*. 2012;7:e31879.
- Bayramgürler D, Karson A, Özer C, Utkan T. Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiology & Behavior* 2013;119:145-8.
- Beck A, Alford B. *Depression: Causes and Treatment*. 2 ed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 2009.
- Beck A, Steer R, Brown G. *Beck Depression Inventory: second edition manual*. San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 1996.
- Berthold-Losleben M, Himmerich H. The TNF- System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology. *Current Neuropharmacology*. 2008;6:193-202.
- Bluthé R-M, Castanon N, Pousset F, Bristow A, Ball C, Lestage J, et al. Central injection of IL-10 antagonizes the behavioural effects of lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24:301-11.

Branco J, Jansen K, Oses J, Souza L, Alves G, Lara D, et al. Practice of leisure-time physical activities and episodes of mood alteration amongst men and women. *Journal of Affective Disorders*. 2014;169:165-9.

Bressi C, Porcellana M, Marinaccio PM, Nocito EP, Magri L. Short-Term Psychodynamic Psychotherapy Versus Treatment as Usual for Depressive and Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2010;198:647-52.

Carneiro L, Fonseca A, Vieira-Coelho MA, Mota M, Vasconcelos-Raposo J. Effects of structured exercise and pharmacotherapy vs. pharmacotherapy for adults with depressive symptoms: A randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;71:48-55.

Chiang J, Eisenberger N, Seeman T, Taylor S. Negative and competitive social interactions are related to heightened proinflammatory cytokine activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109.

Cowen P. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? . *British Journal of Psychiatry*. 2002;180:99-100.

Dantzer R, O'Connor J, Freund G, Johnson R, Kelley K. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:46-56.

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim E, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2010;67.

Driessen E, Cuijpers P, Maat S, Abbass A, Jonghe F, Dekker J. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 2010;30:25-36.

Dunjic-Kostic B, Ivkovid M, Radonjic N, Petronijevic N, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Melancholic and atypical major depression—Connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013;43:1-6.

Einseberger N, Inagaki T, Mashal N, Irwin M. Inflammation and social experience: An inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010;24:558-63.

Fiorini H. *Teoria e Técnica de Psicoterapias*. São Paulo: Martins Fontes; 2008.

Fleck M, Lafer B, Sougey E, Porto JAD, Brasil MA, Juruena MF. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003;25:114-22.

Fraga S, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Guessous I, Paccaud F, et al. Association of socioeconomic status with inflammatory markers: A two cohort comparison. *Preventive Medicine*. 2015;71:12-9.

Furtado M, Katzman M. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Research*. 2015;229:27-36.

Gazal M, Jansen K, Souza L, Oses J, Magalhães P, Pinheiro R, et al. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;00.

Gazal M, Souza L, Fucolo B, Wiener C, Silva R, Pinheiro R, 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*. 2013;209:742-5.

Glaus J, Vandeleur C, Känel Rv, Lassere A, Strippoli M-P, Gholam-Rezaee e, et al. Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory

markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;58:36-45.

Heesch Fv, Prins J, Korte-Bouws GAH, Westphal KGC, Lemstra S, Olivier B, et al. Systemic tumor necrosis factor-alpha decreases brain stimulation reward and increases metabolites of serotonin and dopamine in the nucleus accumbens of mice. *Behavioural Brain Research* 2013;253:191-5.

Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, et al. Depression, comorbidities and the TNF- $\alpha$  system. *European Psychiatry*. 2008;23:421-9.

Howren MB, Lamkin D, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71:171-86.

Irwin M, Olmstead R, Carroll J. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*. 2015:1-13.

Jr. KW, Drake A, Frey D, Fleshner M, Desouza C, Gronfier C, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;47:24-34.

Kaufmann F, Gazal M, Mondin T, Cardoso T, Quevedo L, Souza L, et al. Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depression disorder. *Biological Psychiatry*. 2015;110:175-81.

Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;40:235-43.

Khairova R, Machado-Vieira R, Du J, Manji H. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12:561-78.



Lambert M, Morton J, Hatfield D, Harmon C, Hamilton S, Reid R, et al. Administration and Scoring Manual for the OQ-45.2. Orem, UT: American Professional Credentialing Services; 2004.

Lambert MJ. Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change. 6 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013.

Lanquillon S, Krieg J-C, Benning-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:370-8.

Leichsenring F. Comparative Effects of Short-Term Psychodynamic Psychotherapy and Cognitive-Behavioral Therapy in Depression: A Meta-Analytic Approach. *Clinical Psychology Review*. 2001;21:401-19.

Leon L, Kozak W, Rudolph K, Kluger M. An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice. *American Journal of Physiology*. 1999;276:R81-9.

Leonard B. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014;48:261.

Linden D. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry*. 2006;11:528-38.

Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. 2012;139:230-9.

Luborsky L. Principles of Psychoanalytic Psychotherapy. USA: Basic Books, Inc.; 1984.

Luborsky L, Mark D, Hole A, Popp C, Goldsmith B, Cacciola J. Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy of Depression: A Time-Limited Version. *Dynamic Therapies for Psychiatric Disorders (Axis I)*. 1 ed. New York: Basic Books; 1995. p. 480.

Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 1995;34:301-9.

Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV, Solis AC, Kurcgant D, Sato F, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41:152-9.

Martin S, Vincent A, Taylor A, Atlantis E, Jenkins A, Januszewski A, et al. Lower Urinary Tract Symptoms, Depression, Anxiety and Systemic Inflammatory Factors in Men: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015;10:1-18.

Miller A, Haroon E, Raison C, Felger J. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depression and Anxiety*. 2013;30:297-306.

Moieni M, Irwin M, Jetvic I, Breen E, Cho H, Arevalo J, et al. Trait sensitivity to social disconnection enhances pro-inflammatory responses to a randomized controlled trial of endotoxin. *Psychoneuroendocrinology*. 2015a;62.

Moieni M, Irwin M, Jetvic I, Breen E, Eisenberger N. Inflammation impairs social cognitive processing: A randomized controlled trial of endotoxin *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015b;48:132-8.

Molina MRAL, Wiener CD, Branco Jc, Jansen K, Souza LDMD, Tomasi E, et al. Prevalência de Depressão em Usuários de Unidades de Atenção Primária. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2012;39.

Moreira FP, Cardoso TdA, Mondin TC, Souza LDdM, Silva R, Jansen K, et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of Neuroimmunology*. 2015;285:143-6.

Munhoz TN. Prevalência e Fatores Associados à Depressão em Adultos: estudo de base populacional. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2012.

Neto F, Borges G, Torres-Sanchez S, Mico J, Berrocoso E. Neurotrophins Role in Depression *Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence Current Neuropharmacology*. 2011;9:530-52.

Ramirez K, Niraula A, Sheridan J. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015.

Ranjbar E, Memari A, Hafizi S, Shayestehfar M, Mirfazeli F, Eshghi M. Depression and Exercise: A Clinical Review and Management Guideline. *Asian J Sports Med*. 2015;6.

Rot Mah, Mathew S, Charney D. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180:305-13.

Rudolf S, Greggersen W, Kahl K, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatric Research*. 2014;217:34-8.

Schiepers O, Wichers M, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2005;29:201-17.

Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013;26:47-53.

Song S, Graham-Engeland J, Corwin E, Ceballos R, Taylor S, Seeman T, et al. The role of multiple negative social relationships in inflammatory cytokine responses to a laboratory stressor. *PeerJ*. 2015;3.

Wagner E-Y, Wagner J, Glaus J, Vandeleur C, Castelao E, Strippoli M-P, et al. Evidence for Chronic Low-Grade Systemic Inflammation in Individuals with Agoraphobia from a Population-Based Prospective Study. PLoS ONE. 2015;10:1-19.

World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. 2012.

Table 1 – Sociodemographic characteristics of the sample

Variables	N (%) / Mean $\pm$ SD
Gender <sup>a</sup>	
Male	11 (23.9)
Female	36 (76.1)
Age (years) <sup>b</sup>	33.85 $\pm$ 10.52
Schooling (years) <sup>b</sup>	11.17 $\pm$ 03.62
Socioeconomic classification <sup>a</sup>	
A	11 (23.9)
B	26 (56.5)
C	09 (19.6)
Chronic Clinical Disorder <sup>a*</sup>	
No	13 (28.3)
Yes	31 (67.4)
Completed treatment <sup>a</sup>	
No	03 (06.5)
Yes	43 (93.5)
Current Use of Psychiatric Medication <sup>a</sup>	
No	38 (82.6)
Yes	08 (17.4)
Some Anxiety Disorder <sup>a*</sup>	
No	23 (50.0)
Yes	22 (47.8)
Some Personality Disorder <sup>a*</sup>	
No	08 (17.4)
Yes	31 (67.4)
Tobacco Abuse/Dependence <sup>a*</sup>	
No	35 (76.1)
Yes	09 (19.6)
Alcohol Abuse <sup>a*</sup>	
No	29 (63.0)
Yes	15 (32.6)
<b>Total</b>	<b>46 (100)</b>

\*Variable contains missing values

<sup>a</sup>Simple and relative frequencies (%) calculated per row

<sup>b</sup>Mean and standard deviation

Table 2 – Serum IL-6 and TNF-  $\alpha$  levels and severity of depressive symptoms (BDI and OQ-45.2) at baseline and after psychodynamic psychotherapy

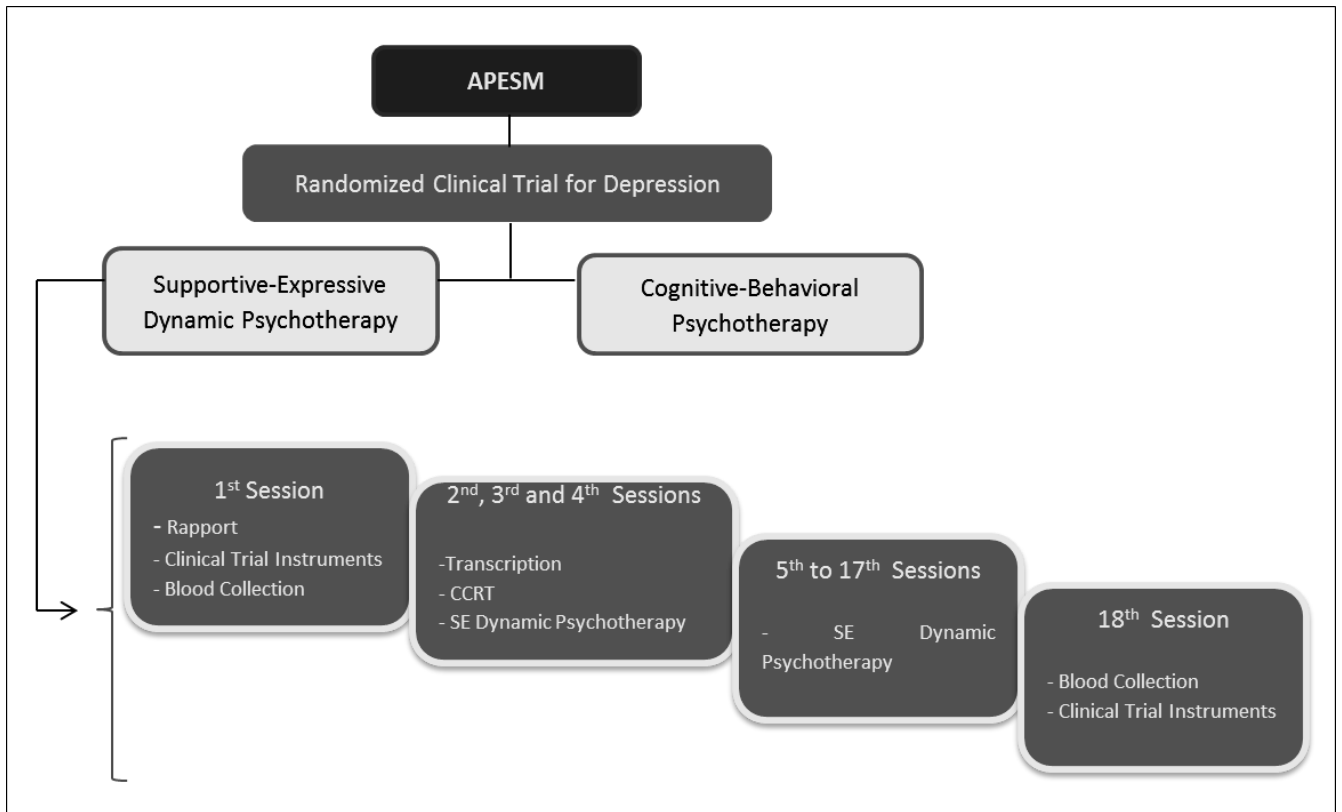
	Baseline		Post-Intervention		p-value
	Median (Interquartile Intervals)	Mean $\pm$ SD	Median (Interquartile Intervals)	Mean $\pm$ SD	
BDI <sup>a</sup>		29.00 $\pm$ 10.24		19.91 $\pm$ 14.63	0.000
OQ-45.2 <sup>a</sup>					
Total Score		82.20 $\pm$ 16.68		72.09 $\pm$ 24.38	0.000
SD score		45.15 $\pm$ 10.92		38.70 $\pm$ 15.18	0.000
IR score		20.64 $\pm$ 03.94		19.38 $\pm$ 05.96	0.137
SR score		15.47 $\pm$ 04.18		12.71 $\pm$ 05.06	0.000
IL-6 (pg/mL) <sup>b</sup>	05.44 (02.58; 06.38)		02.82 (02.20; 04.42)		0.000
TNF- $\alpha$ (pg/mL) <sup>b</sup>	11.60 (07.61; 16.27)		05.47 (04.42; 07.95)		0.000

BDI = Beck Depression Inventory; OQ-45 = Outcome Questionnaire 45.2; SD = Symptom Distress; IR = Interpersonal Relationship; SR = Social Role; IL-6 = Interleukin-6; TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor  $-\alpha$ .

<sup>a</sup>Student's t test

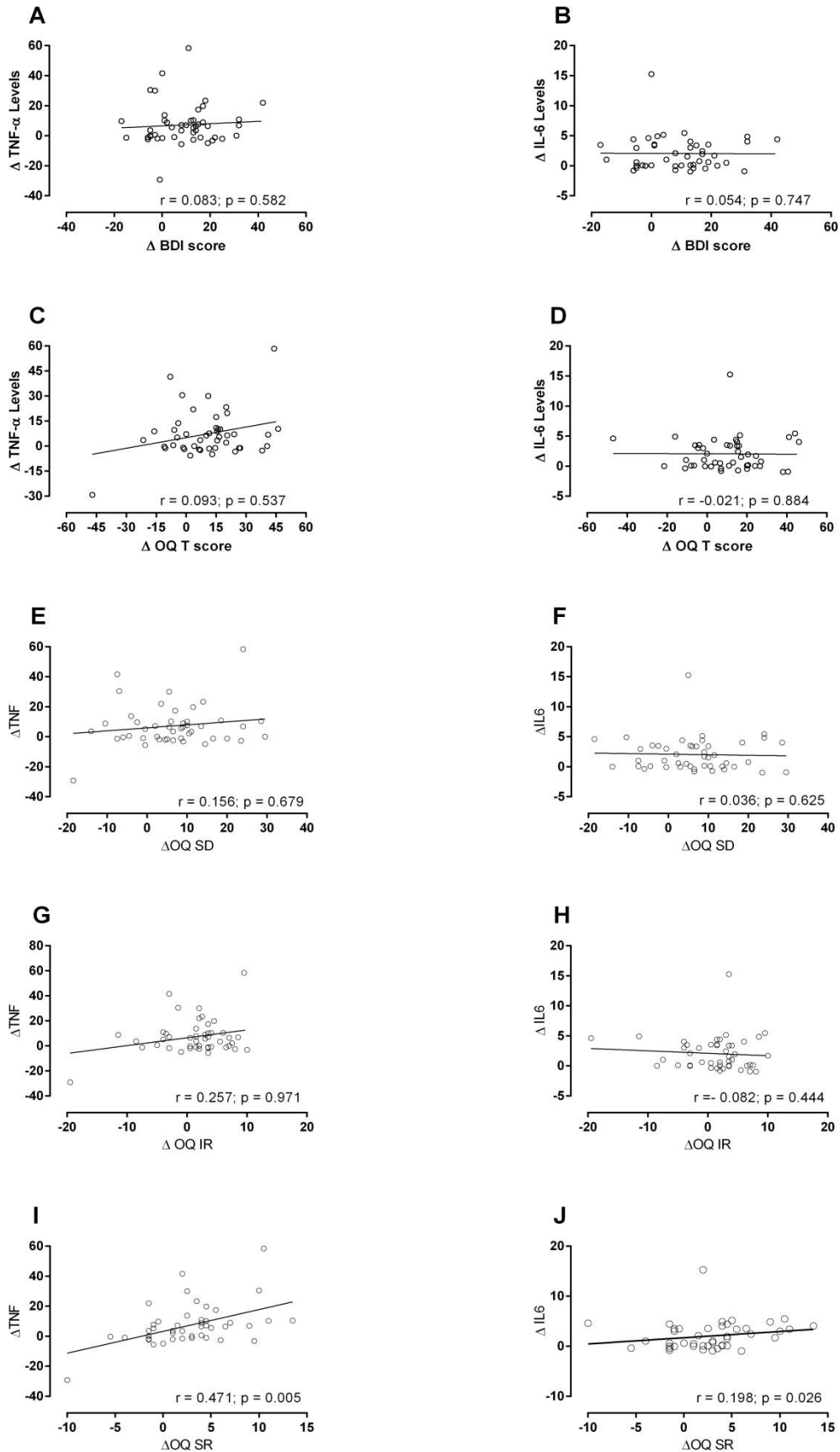
<sup>b</sup>Wilcoxon signed-ranked test

Figure 1 – Study Design and Treatment Protocol



SEDP = Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy  
CBT = Cognitive Behavioral Therapy

Figure 2 – Correlation between TNF- $\alpha$ , IL-6, BDI and OQ-45 scores from baseline to post-treatment.





## ARTIGO 2

A ser submetido como *Short Communication*  
ao **Journal of Affective Disorders**

### **Personality disorders and depressive symptom improvement in a randomized clinical trial**

Giovanna Del Grande da Silva, Jaciana Marlova Gonçalves Araujo, Thaíse Campos  
Mondin, Luana Porto Barbosa, Pedro San Martin, Mariane Lopez Molina, Liliane da  
Costa Ores, Luciano Dias de Mattos Souza, Ricardo Azevedo da Silva

## **Abstract**

**Background:** The impact of personality disorders on depressive symptom improvement has been approached by several studies. Nonetheless, results are still controversial. The aim of this study was to compare depressive symptom improvement between individuals with and without personality disorders in a clinical sample of depressed patients.

**Methods:** This was a clinical trial nested within a university outpatient service of mental health. It tested the efficacy of two short-term psychotherapies for depression (Supportive Expressive Dynamic Psychotherapy and Cognitive-Behavioral Psychotherapy). This was a convenience sample composed of 69 individuals. Personality disorders were evaluated using the Millon Clinical Multiaxial Inventory and depressive symptoms were assessed using the Outcome Questionnaire-45 and the Beck Depression Inventory.

**Results:** Median scores of the OQ-45 and the BDI were significantly lower at post-intervention in all individuals. Baseline/post-intervention scores presented by individuals with personality disorders were not significantly different than the ones presented by individuals without personality disorders, although a trend to significance could be observed regarding the total score and the symptom distress domain from the OQ-45. Also, the variation (score reduction) from baseline to post-intervention did not differ between the groups.

**Limitations:** We had a relatively small sample, we did not stratify analysis by specific personality disorders, and we did not consider depression characteristics, such as type and duration.

**Conclusions:** Short-term psychotherapy was effective in reducing depressive symptoms regardless of the presence of a personality disorder. Thus, as long as the patient receives proper care for depression, personality disorders should not preclude symptom improvement.

**Keywords:** Depression; Personality Disorders; Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy; Cognitive-Behavioral Therapy.

## **Introduction**

Depression is estimated to affect 350 million people over the world. It is expected to be the second leading cause of world disability by 2020 and the largest contributor to disease burden by 2030 (WFMH, 2012). The prevalence of Depression in most countries ranges between 8 and 12 percent ( WFMH, 2012). In Brazil, the prevalence figures of Depression range from 17-20% in population-based samples (Andrade et al., 2012) and between 22% and 47% in clinical samples (Fleck et al., 2003).

It is well known that the presence of personality disorder presents special challenges in the treatment of depression (Gabbard and Simonsen, 2007). Personality disorders are associated with ways of thinking and feeling about oneself and others that significantly and adversely affect how an individual functions in many aspects of life (APA, 2013). Personality-disordered individuals tend to be adaptively inflexible and to exhibit a tenuous stability, or lack of resilience, under conditions of stress (Millon et al., 2004).

The association between depression and personality disorders (PD) has been widely studied, especially concerning its impact on treatment outcome (Gabbard and Simonsen, 2007; Mulder, 2002; Newton-Howes et al., 2006). One 10-year cohort study identified that depressed patients with comorbid personality disorder remained clinically ill at a greater rate than the ones without comorbid PDs (Kennedy et al., 2004). Moreover, one meta-analysis study revealed that comorbid PDs were associated with a doubling of the risk of a poor outcome for depression (Newton-Howes et al., 2006).

Even though recent studies present corroborating results on the association between depression and personality (Noteboom et al., 2016), controversial results can

still be found (Bédard et al., 2015; Mulder, 2002). On this matter, one recent investigation found that the presence of a personality disorder does not negatively impact therapy adherence or success in short-term psychotherapy for an Axis I disorder, including depression (Bédard et al., 2015). Also, studies present positive results in the treatment of depression with comorbid PDs (Abbass et al., 2011; Muszer and Bailer, 2011).

Thus, the aim of the present study was to compare depressive symptom improvement between individuals with and without personality disorders in a sample of depressed patients from a randomized clinical trial.

## **Methods**

This study evaluated depressed patients who participated in a randomized clinical trial that tested the efficacy of two short-term psychotherapeutic models for depression. Treatment consisted on 18 sessions of Supportive Expressive Dynamic Psychotherapy (SEDP) or 16 sessions of Cognitive-Behavioral Psychotherapy (CBT). The clinical trial was nested within an outpatient research and mental health evaluation service (APESM) from the Catholic University of Pelotas. Information regarding patient evaluation and the APESM logistics were described elsewhere (Araújo et al., 2016).

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

Data collection occurred from July 2012 to December 2015. Major Depressive Disorder was evaluated using the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus, which is a diagnostic interview based on DSM-IV and ICD-10 criteria (Amorim, 2000). Personality disorders were evaluated using the Millon Clinical Multiaxial Inventory – III (MCMI-III) which is widely used on the assessment for personality disorders (Millon, 1994). For the purposes of this work, personality disorders were grouped accordingly to the DSM-IV (Schizoid, Schizotypal, Paranoid, Narcissist, Borderline, Compulsive, Antisocial, Avoidant, Dependent, and Histrionic) and then recoded into a

dichotomous variable (Without PD X With PD). The Outcome Questionnaire-45 – OQ-45 (Lambert et al., 2004) and the Beck Depression Inventory – BDI-II (Beck et al., 1996) were used at baseline and at post-intervention to evaluate the severity of depressive symptoms and symptom improvement. The OQ-45 measures the frequency of situations/feelings/thoughts during the administration intervals. It provides a total scale score and three independent domain scores: Symptom Distress (SD), Interpersonal Relationship (IR), and Social Role Performance (SR). The BDI is an inventory designed to evaluate the severity of depression in population-based and clinical samples. Its 21 items are composed of four statements that evaluate the severity of a particular symptom and the higher the score the more severe are the symptoms.

Statistical analyses were performed in the software SPSS 21.0. Sociodemographic and clinical variables between the groups of individuals with and without PD were compared using the Mann-Whitney Test and the Kruskal-Wallis test. Baseline and post-treatment median values were compared using the Wilcoxon signed-rank test. Differences between median scores and between the groups were considered meaningful when  $p \leq 0.05$ .

This 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 number 66066 from July 2012. Informed consent of the participants was obtained after the nature of the procedures had been fully explained. After treatment, patients who remained depressed were referred to the Psychology Clinic of the Catholic University of Pelotas (for free treatment) or to public health facilities in the city.

## Results

A total of 322 individuals were initially enrolled in the clinical trial. From these, 87 participants were excluded for scheduling the first session and not attending it (for three times) or for fulfilling exclusion criteria after beginning treatment. The clinical trial was composed of 235 individuals (128 in the SEDP group and 107 in the CBT group) and 112 individuals concluded treatment (56 participants in each therapy model). Cases with missing OQ-45 or BDI data or invalid MCMI were excluded (n=43). Thus, sample of the present study consisted on 69 individuals who have concluded psychotherapy.

Sample was mostly composed of women (76.8%), who were white (85.5%), with median 31 (25.50; 43.00) years of age and 11 (09.50; 14.00) years of schooling. Most of them were currently working (55.1%), lived with a partner (55.1%) and belonged to socioeconomic class B (55.1%). There were no significant differences regarding any of the independent variables, including the psychotherapy models, between the groups without PD and with PD ( $p > 0.05$ ).

The prevalence of personality disorders in this sample was 73.9% (n=51). Intragroup comparison (Table 1) was performed in order to evaluate the efficacy of psychotherapy in the sample and to evaluate whether symptom improvement was affected when a PD was presented. Results from the three groups (total sample, without PD and with PD) show that both the OQ-45 (total score and all its domains) and the BDI median scores were significantly lower ( $p \leq 0.05$ ) at post-intervention when compared to baseline.

Median OQ-45 and BDI scores were also compared between individuals without PD and the ones with PD (Table 2). Both baseline and post-intervention scores in the



group with PD appeared to be higher than the ones presented by individuals without PD, but this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). However, scores from the group with PD presented a trend to be significantly higher regarding the baseline OQ-45 Total Score ( $p=0.073$ ) and SD score ( $p=0.082$ ) and the post-intervention OQ-45 Total Score ( $p=0.056$ ) and SD score ( $p=0.084$ ) when compared to the individuals without PD.

Moreover, even though scores from the group with PD appeared to be higher than the group of patients without PD, the variation (score reduction) from baseline to post-intervention was very similar between the groups ( $p > 0.05$ ) when they were compared.

## **Discussion**

The examination of the relationship between personality disorders and depression is essential due to its theoretical and clinical implications. This study aimed to contribute to the important discussion regarding the impact of PDs on depressive symptom improvement, given that literature still presents mixed findings on the matter.

Most studies suggest that individuals presenting personality disorders and depression show less improvement concerning depressive symptomatology (Kennedy et al., 2004; Newton-Howes et al., 2006) or may need longer treatment to affect the major symptoms of depression in a positive way (Gabbard and Simonsen, 2007). Nevertheless, our results show that short-term psychotherapy was effective in reducing depressive symptoms regardless of the presence of a personality disorder. This is in accordance with literature showing that the presence of an Axis II diagnosis is not necessarily associated with poor outcome in depression and that comorbid personality pathology should not be seen as an impediment to good treatment response in Depression (Abbass et al., 2011; Bédard et al., 2015; Mulder, 2002; Muszer and Bailer, 2011). Specifically, studies found that short-term psychodynamic psychotherapy (Abbass et al., 2011) and cognitive-behavioral therapy (Bédard et al., 2015) are effective in depressed patients with comorbid personality disorders.

The prevalence of personality disorders in the sample was high, although similar to other findings (van den Hout et al., 2005). Also, there were more individuals in the group of individuals with PD than in the group without it. Nonetheless, there were no differences regarding the sociodemographic variables, which is in accordance to one recent study (Bédard et al., 2015).

The first hypothesis of this study was that patients with comorbid PD would show higher baseline and/or post-treatment scores when compared to individuals without PD as it was previously observed in a meta-analysis study (Newton-Howes et al., 2006). However, our results showed only a trend for the baseline and post-intervention OQ-45 total score and SD score to be significantly higher in the group with PD when compared to the individuals without PD. Also, the variation (score reduction) from baseline to post-intervention did not differ between the groups, which indicates that patients with and without personality disorders improved in a very similar way concerning depressive symptom scores.

The present study presents some methodological strengths: patients were carefully evaluated by professionals (Psychologists) using a semi-structured diagnostic interview and referred to a randomized clinical trial composed of widely used psychotherapy models. Moreover, this was an outpatient sample where the prevalence of personality disorders was very high and where the efficacy of two brief psychotherapy models has been observed.

This study also has some limitations. Newton-Howes et al. (2006) states that at least 1000 patients would be needed to detect reliable significant difference in outcome between people with PD and the ones without PD. However, we had sufficient statistical power (92%) despite the relatively small sample size. Another limitation could be related to the fact that we did not evaluate the impact of particular personality disorders (i.e. Borderline PD) on symptom improvement, but this was not the main purpose of this work. Finally, we did not control for depression characteristics, such as type and duration of the depressive episode. These factors should be taken into consideration when interpreting the results and when conducting future studies.

This study has important clinical implications regarding the impact of personality disorders on depression outcome since most studies have reported that personality pathology appears to be very common in patients with depression (Mulder, 2002) and personality features often inform strategies to be considered when confronted with patients who have treatment- refractory depressions (Gabbard and Simonsen, 2007). Also, individuals presenting personality disorders may also present Axis I comorbidities, such as Depression, at some point of their lives and may then benefit from short psychotherapy models for depressive symptoms.

In conclusion, whether or not personality pathology significantly worsens outcome in patients with major depression appears to depend on methodological differences, such as the study design, sample size, outcome measures, and inclusion/exclusion criteria (Bédard et al., 2015; Mulder, 2002). Our results demonstrate the efficacy of short-term SEDP and CBT in treating depression even when one or more personality disorders are presented. Thus, provided that the patient receives proper care for depression, the personality disorder should not preclude depressive symptom improvement.

### **Acknowledgements**

Authors would like to thank the CNPQ and the FAPERGS for funding this work and all the research team from the Postgraduation Program in Health and Behavior from the Catholic University of Pelotas.

## Highlights

Personality disorders do not preclude depressive symptom improvement.

Pre- and post-treatment scores do not differ when personality disorders are presented.

Short-term psychotherapy is effective in reducing depressive symptoms.

## References

Abbass, A., Town, J., Driessen, E., 2011. The efficacy of Short-term Psychodynamic Psychotherapy for Depressive Disorders with comorbid Personality Disorder. *Psychiatry* 74, 58-71.

American Psychiatric Association (APA), 2013. Personality Disorders Fact Sheet - DSM-5. American Psychiatric publishing. Retrieved from: <http://www.dsm5.org/Documents/Personality%20Disorders%20Fact%20Sheet.pdf>

Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista diagnóstica breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22, 106-115.

Andrade, L., Wang, Y.-P., Andreoni, S., Silveira, C., Alexandrino-Silva, C., Siu, E., Nishimura, R., Anthony, J., Gattaz, W., Kessler, R., Viana, M., 2012. Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLoS ONE* 7, e31879.

Araújo, J., Passos, M., Molina, M., Silva, R., Souza, L., 2016. Personality traits in the differentiation of major depressive disorder and bipolar disorder during a depressive episode. *Psychiatry Research* 236, 75-79.

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2003. Dados com base no Levantamento Sócio Econômico (IBOPE). Retrieved from: <http://www.abep.org.br>.

Beck, A., Steer, R., Brown, G., 1996. Beck Depression Inventory: second edition manual., San Antonio.

Bédard, M., Russell, J.J., Myhr, G., 2015. Impact of personality psychopathology on outcome in short-term cognitive-behavioral therapy for Axis I disorders. *Psychiatry Research* 230, 524-530.

Fleck, M., Lafer, B., Sougey, E., Porto, J.A.D., Brasil, M.A., Juruena, M.F., 2003. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Revista Brasileira de Psiquiatria* 25, 114-122.

Gabbard, G., Simonsen, E., 2007. The impact of personality and personality disorders on the treatment of depression. *Personality and Mental Health* 1, 161-175.

Kennedy, N., Abbott, R., Paykel, E., 2004. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *British Journal of Psychiatry* 184, 330-336.

Lambert, M., Morton, J., Hatfield, D., Harmon, C., Hamilton, S., Reid, R., Shimokawa, K., Christopherson, C., Burlingame, G., 2004. Administration and Scoring Manual for the OQ-45.2. American Professional Credentialing Services, Orem, UT.

Millon, T., 1994. Millon Clinical Multiaxial Inventory - III manual. National Computer Systems, Minneapolis.

Millon, T., Millon, C., Meagher, S., Grossman, S., Ramnath, R., 2004. Personality Disorders: Classical Foundations, Personality Disorders in Modern Life, 2 ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.

Mulder, R., 2002. Personality Pathology and Treatment Outcome in Major Depression: A Review. *American Journal of Psychiatry* 159, 359-371.

Muszer, K., Bailer, J., 2011. Effect of Personality Disorders on Course and Treatment Outcome of Behaviour Therapy in an Outpatient Sample. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 61, 303-310.

Newton-Howes, G., Tyrer, P., Johnson, T., 2006. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry* 188, 13-20.

Noteboom, A., Beekman, A., Vogelzangs, N., Penninx, B., 2016. Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *Journal of Affective Disorders* 190, 156-161.

van den Hout, M., Brouwers, C., Oomen, J., 2005. Clinically diagnosed Axis II comorbidity and the short term outcome of CBT for Axis I disorders. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 13, 56-63.

World Federation for Mental Health, 2012. *Depression: A Global Crisis*.

Table 1 – Comparison between baseline and post-Intervention median scores according to the groups (total sample; without personality disorders; and with personality disorders)

	Total Sample			Without Personality Disorder			With Personality Disorder		
	Baseline Median (IQR)	Post- Intervention Median (IQR)	<b>p-value</b>	Baseline Median (IQR)	Post- Intervention Median (IQR)	<b>p-value</b>	Baseline Median (IQR)	Post- Intervention Median (IQR)	<b>p-value</b>
OQ-45.2 <sup>a</sup>									
Total Score	83.0 (71.0; 93.5)	62.0 (42.5; 79.5)	0.000	75.5 (63.8; 89.8)	49.0 (31.5; 75.3)	0.001	88.0 (73.0; 94.0)	63.0 (49.0; 82.0)	≤0.001
SD score	46.0 (37.0; 51.5)	34.0 (20.5; 44.0)	0.000	39.5 (32.8; 49.0)	28.0 (17.0; 42.0)	0.009	46.0 (39.0; 54.0)	35.0 (23.0; 46.0)	≤0.001
IR score	21.0 (16.5; 23.0)	17.0 (12.0; 20.0)	0.000	19.0 (15.8; 23.0)	14.0 (11.0; 19.3)	0.006	21.0 (18.0; 24.0)	18.0 (13.0; 20.0)	≤0.001
SR score	14.0 (11.0; 17.0)	11.0 (07.0; 15.0)	0.000	13.0 (11.8; 15.0)	10.0 (05.0; 12.5)	0.004	14.0 (11.0; 17.0)	12.0 (07.0; 15.0)	0.002
BDI <sup>a</sup>	29.0 (21.0; 36.5)	14.0 (05.0; 22.5)	0.000	25.5 (17.0; 35.5)	11.0 (04.8; 21.5)	0.003	29.0 (24.0; 37.0)	15.0 (05.0; 23.0)	≤0.001

BDI = Beck Depression Inventory; OQ-45 = Outcome Questionnaire 45.2; SD = Symptom Distress; IR = Interpersonal Relationship; SR = Social Role; IQR = Interquartile Interval

<sup>a</sup>Wilcoxon signed-ranked test



Table 2 – Intergroup comparison: median scores at baseline and post-intervention according to the groups.

Instrument	Without PD Median (IQR)	With PD Median (IQR)	p-value
<b>OQ-45.2<sup>a</sup></b>			
Total Score Domain			
Baseline	75.50 (63.75; 89.75)	88.00 (73.00; 94.00)	0.073
Post-Intervention	49.00 (31.50; 72.25)	63.00 (49.00; 82.00)	0.056
Variation <sup>b</sup>	17.50 (12.75; 35.50)	18.00 (06.00; 33.00)	0.712
SD Domain			
Baseline	39.50 (32.75; 49.00)	46.00 (39.00; 54.00)	0.082
Post-Intervention	28.00 (17.00; 42.00)	35.00 (23.00; 46.00)	0.084
Variation <sup>b</sup>	09.00 (04.25; 21.50)	09.00 (01.00; 20.00)	0.918
IR Domain			
Baseline	19.00 (15.75; 23.00)	21.00 (18.00; 24.00)	0.195
Post-Intervention	14.00 (11.00; 19.25)	18.00 (13.00; 20.00)	0.106
Variation <sup>b</sup>	04.00 (01.50; 07.00)	04.00 (01.00; 07.00)	0.962
SR Domain			
Baseline	13.00 (11.75; 15.00)	14.00 (11.00; 17.00)	0.497
Post-Intervention	10.00 (05.00; 12.50)	12.00 (07.00; 15.00)	0.150
Variation <sup>b</sup>	03.00 (01.00; 07.50)	02.00 (-1.00; 06.00)	0.294
<b>BDI<sup>a</sup></b>			
Baseline	25.50 (17.00; 35.50)	29.00 (24.00; 37.00)	0.206
Post-Intervention	11.00 (04.75; 21.50)	15.00 (05.00; 23.00)	0.552
Variation <sup>a</sup>	12.50 (00.75; 20.75)	15.00 (06.00; 22.00)	0.428

PD = Personality Disorder; IQR = Interquartile Interval; BDI = Beck Depression Inventory; OQ-45 = Outcome Questionnaire 45.2; SD = Symptom Distress; IR = Interpersonal Relationship; SR = Social Role;

<sup>a</sup> Mann-Whitney Test

<sup>b</sup> Difference between the first and the last session scores.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

Este trabalho buscou atender aos objetivos propostos e hipóteses formuladas em seu projeto. Ao longo de sua execução, alguns procedimentos metodológicos foram adaptados visando melhor qualidade técnica e dos dados publicados nos artigos que compõem a tese. De forma geral, estes artigos tiveram como objetivo demonstrar a efetividade dos dois modelos de psicoterapia breve utilizados e suas implicações. A seguir, um resumo das hipóteses e resultados correspondentes apresentados na parte II:

**Hipótese:** *Pacientes que apresentam algum transtorno comórbido de personalidade não apresentam melhora clinicamente significativa de acordo com o instrumento OQ-45 em todos os seus domínios (Escore Total, Desconforto Subjetivo, Relacionamento Interpessoal e Desempenho do Papel Social) em ambos os modelos terapêuticos, quando comparados os escores iniciais e do pós-tratamento.*

A hipótese não foi confirmada. Os resultados do artigo 2 demonstram que ambos os modelos terapêuticos foram efetivos para a diminuição significativa dos sintomas depressivos conforme o OQ-45, em todos os seus domínios. Neste estudo, apresentar transtorno de personalidade não influenciou no desfecho terapêutico.

**Hipótese:** *Ambos os modelos de psicoterapia breve são efetivos para a melhora na qualidade de vida, diminuição dos sintomas depressivos e melhora do funcionamento geral dos pacientes atendidos, conforme os instrumentos SF-12, BDI e FAST, respectivamente, em ambos os modelos terapêuticos.*

Esta hipótese não foi completamente testada, tendo em vista a densidade dos dados coletados e sua distribuição nos artigos realizados. Entretanto, os resultados dos dois artigos demonstram a efetividade dos dois modelos em relação a diminuição dos sintomas depressivos avaliados pelo BDI.

**Hipótese:** *As interleucinas IL-6 e TNF- $\alpha$  apresentarão diminuição significativa dos níveis séricos do baseline ao tratamento, evidenciando efetividade terapêutica do modelo Supportive-Expressive Dynamic Therapy.*

Esta hipótese foi confirmada. Os resultados do artigo 1 revelam níveis séricos significativamente diminuídos após a intervenção psicoterapêutica. Além disso, encontrou-se uma correlação entre a redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e a diminuição do escore do desempenho do papel social (tendo em vista que quanto maior o escore, maior o prejuízo apresentado).

Em conclusão, os resultados deste trabalho demonstram a importância da implementação de modelos breves de psicoterapia no sistema de saúde básico, tendo em vista sua fácil aplicação e efetividade, a qual pode ser observada em medidas psicológicas (escalas de avaliação de sintomas depressivos e melhora clínica mesmo em pacientes com transtorno de personalidade comórbidos), bem como em marcadores bioquímicos.

## ANEXOS

### ANEXO A

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - APESM

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. Informe 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 - 81180444

## ANEXO B

### Contrato Terapêutico – Psicoterapia Suportivo-Expressiva



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

#### CONTRATO TERAPÊUTICO

Este tratamento conta com 16 sessões semanais as quais terão duração de 50 minutos realizadas na Clínica Psicológica da Universidade Católica de Pelotas. É importante o esclarecimento de algumas regras, citadas abaixo, para que o tratamento seja desenvolvido da melhor forma possível.

- 1) **CONFIDENCIALIDADE** – **a)** Todas as informações fornecidas pelo paciente serão confidenciais. Será mantida em sigilo absoluto a identidade do mesmo, inclusive em caso de supervisões. Além disso, apenas o grupo de pesquisa participa de tais supervisões. Em casos onde seja identificado risco de suicídio ou risco quanto a outras pessoas (agressão, homicídio), o sigilo poderá ser quebrado através do contato com a família ou responsáveis. **b)** Todas as sessões serão gravadas, com consentimento do paciente. Porém, somente o terapeuta e o grupo de pesquisa terão acesso ao conteúdo das gravações e serão tomados todos os cuidados necessários para preservar o sigilo quanto a identidade do paciente e o que é falado na sessão.
- 2) **ASSISTÊNCIA** – É importante a presença em todas as sessões. O serviço é gratuito. Caso não seja possível o comparecimento, justificar com antecedência e comparecer a “sessão extra” a ser agendada em outro horário. O paciente que tiver 2 faltas consecutivas ou 3 faltas alternadas ao longo do tratamento será desligado do processo terapêutico.
- 3) **PONTUALIDADE** – É fundamental para o andamento adequado das sessões.
- 4) **RESPEITO** – Não existirá nenhum julgamento ou preconceito com relação às opiniões, atitudes e comportamentos, as quais serão acolhidas com total respeito por terapeutas.
- 5) **PARTICIPAÇÃO** – **a)** No decorrer do processo terapêutico, terão sessões específicas em que o paciente responderá alguns instrumentos. O paciente será avisado com antecedência pelo terapeuta sobre

qual será a sessão em que ocorrerão estes questionamentos, para que o mesmo se organize para ficar mais tempo na Clínica Psicológica. Ou seja, nesses casos o tempo de sessão poderá aumentar para aproximadamente 1h30. O terapeuta não terá acesso aos instrumentos que falem sobre ele, sendo de fundamental importância a sua sinceridade ao respondê-los. **b)** Haverão sessões específicas em que será solicitado ao paciente que compareça pela manhã para fazer a coleta de sangue. Os riscos dessa coleta são mínimos, como descrito no termo de consentimento. Além disso, todos os cuidados para preservação do sigilo quanto ao material biológico serão tomados. O paciente será avisado com antecedência dessas sessões e será instruído quanto a qualquer solicitação (por exemplo: jejum).

**6) AVALIAÇÕES PSICOLÓGICAS** – Além da avaliação psicológica realizada na primeira sessão e ao longo das 16 sessões, terão duas avaliações que serão realizadas aos seis e doze meses após concluído o tratamento.

**7) AUTONOMIA** – A sua participação neste estudo é voluntária e você pode desistir do tratamento em qualquer momento. Porém, mesmo nesse caso, por se tratar de um estudo de acompanhamento, entraremos em contato para realizarmos as avaliações psicológicas.

Eu, \_\_\_\_\_ declaro que fui esclarecido(a) sobre o tratamento e os itens do contrato terapêutico acima e aceito participar do estudo de forma voluntária.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Para maiores informações entrar em contato com Giovanna Silva pelo telefone 81249333.

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento  
Universidade Católica de Pelotas  
Fone: 21288404 - 91330050

## ANEXO C

### Contrato Terapêutico – Psicoterapia Cognitivo-Comportamental



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

#### CONTRATO TERAPÊUTICO

Este tratamento conta com 14 sessões semanais as quais terão duração de 50 minutos realizadas na Clínica Psicológica da Universidade Católica de Pelotas. É importante o esclarecimento de algumas regras, citadas abaixo, para que o tratamento seja desenvolvido da melhor forma possível.

1) **CONFIDENCIALIDADE** – **a)** Todas as informações fornecidas pelo paciente serão confidenciais. Será mantida em sigilo absoluto a identidade do mesmo, inclusive em caso de supervisões. Além disso, apenas o grupo de pesquisa participa de tais supervisões. Em casos onde seja identificado risco de suicídio ou risco quanto a outras pessoas (agressão, homicídio), o sigilo poderá ser quebrado através do contato com a família ou responsáveis. **b)** Todas as sessões serão gravadas, com consentimento do paciente. Porém, somente o terapeuta e o grupo de pesquisa terão acesso ao conteúdo das gravações e serão tomados todos os cuidados necessários para preservar o sigilo quanto a identidade do paciente e o que é falado na sessão.

2) **ASSISTÊNCIA** – É importante a presença em todas as sessões. O serviço é gratuito. Caso não seja possível o comparecimento, justificar com antecedência e comparecer a “sessão extra” a ser agendada em outro horário. O paciente que tiver 2 faltas consecutivas ou 3 faltas alternadas ao longo do tratamento será desligado do processo terapêutico.

3) **PONTUALIDADE** – É fundamental para o andamento adequado das sessões.

4) **RESPEITO** – Não existirá nenhum julgamento ou preconceito com relação às opiniões, atitudes e comportamentos, as quais serão acolhidas com total respeito por terapeutas.

5) **PARTICIPAÇÃO** – **a)** No decorrer do processo terapêutico, terão sessões específicas em que o paciente responderá alguns instrumentos. O paciente será avisado com antecedência pelo terapeuta sobre qual será a sessão em que ocorrerão estes questionamentos, para que o mesmo se organize para ficar mais tempo na Clínica Psicológica. Ou seja, nesses casos o tempo de sessão poderá aumentar para



aproximadamente 1h30. O terapeuta não terá acesso aos instrumentos que falem sobre ele, sendo de fundamental importância a sua sinceridade ao respondê-los. Por favor, faça sempre as tarefas e leituras pedidas pelo terapeuta. Isto ajudará, e muito, o entendimento daquilo que será debatido no momento da sessão. **b)** Haverão sessões específicas em que será solicitado ao paciente que compareça pela manhã para fazer a coleta de sangue. Os riscos dessa coleta são mínimos, como descrito no termo de consentimento. Além disso, todos os cuidados para preservação do sigilo quanto ao material biológico serão tomados. O paciente será avisado com antecedência dessas sessões e será instruído quanto a qualquer solicitação (por exemplo: jejum).

**6) AVALIAÇÕES PSICOLÓGICAS** – Além da avaliação psicológica realizada na primeira sessão e ao longo das 14 sessões, terão duas avaliações que serão realizadas aos seis e doze meses após concluído o tratamento.

**7) AUTONOMIA** – A sua participação neste estudo é voluntária e você pode desistir do tratamento em qualquer momento. Porém, mesmo nesse caso, por se tratar de um estudo de acompanhamento, entraremos em contato para realizarmos as avaliações psicológicas.

Eu, \_\_\_\_\_ declaro que fui esclarecido(a) sobre o tratamento e os itens do contrato terapêutico acima e aceito participar do estudo de forma voluntária.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Para maiores informações entrar em contato com Giovanna Silva pelo telefone 81249333.

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento  
Universidade Católica de Pelotas  
Fone: 21288404 - 91330050

## ANEXO D

### Carta de Aprovação no Comitê de Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Católica de Pelotas - UCPel

#### PROJETO DE PESQUISA

---

**Título:** PROCESSO TERAPÊUTICO EM PSICOTERAPIAS PARA DEPRESSÃO

**Área Temática:**

**Pesquisador:** RICARDO AZEVEDO DA SILVA

**Versão:** 1

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

**CAAE:** 02855312.6.0000.5339

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

---

**Número do Parecer:** 66006

**Data da Relatoria:** 19/07/2012

##### **Apresentação do Projeto:**

A depressão é um importante foco das políticas públicas de saúde, tendo em vista a elevada prevalência na população geral e os prejuízos à qualidade de vida e capacidade produtiva dos indivíduos. Estudos mostram extensa redução da qualidade de vida, com incapacidades, disfunções e prejuízos na vida do indivíduo e de seus familiares. Este projeto insere-se no esforço que vem sendo realizado para elaborar e investigar estratégias de tratamento psicológico sem ignorar os aspectos fisiopatológicos envolvidos nos transtornos de humor visando a aplicabilidade dos modelos de intervenção no serviço público de saúde.

##### **Objetivo da Pesquisa:**

Investigar a eficácia e efetividade dos modelos de intervenção propostos para a remissão de sintomas depressivos, a regulação das alterações neuroquímicas e do ritmo biológico e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes; Verificar a integração genética-resiliência sobre a remissão de sintomas depressivos e a regulação das alterações neuroquímicas. Com isso, o projeto propõe a observação de características sócio-demográficas, psicológicas e genéticas associadas ao abandono terapêutico e ao insucesso das intervenções. Como resultado destas observações, busca-se compreender o impacto de aspectos da personalidade, estilo defensivo e aliança terapêutica na eficácia e efetividade dos modelos de intervenção.

##### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O risco refere-se a piora ou recorrência do quadro depressivo. E termos institucionais o benefício consiste nas melhorias do modelo de atenção psicossocial dos portadores de depressão. Em relação a formação profissional da equipe o projeto permitirá a observação mais acurada sobre parâmetros psicológicos e biológicos da depressão que trará subsídios para elencar um conjunto mínimo de habilidades e conhecimentos.

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é de grande relevância científica e social por abordar um importante foco das políticas públicas de saúde, que é a Depressão.

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

O projeto satisfaz todos os itens necessários na proposta de um projeto de pesquisa.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

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

O projeto está aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo.

PELOTAS, 02 de Agosto de 2012

---

Assinado por:  
VILSON JOSE LEFFA

## ANEXO E

### Instrumentos de Coleta de Dados Sociodemográficos e diagnóstico de Depressão e outros transtornos de Eixo I (APESM)

#### UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

#### PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

#### AMBULATÓRIO DE PESQUISA E EXTENSÃO EM SAÚDE MENTAL

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

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

### **ABEP 2012**

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. video 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

# 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: Cláudio 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 M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Março, 2010)

-1-