

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

MARTHA OLIVEIRA ABUCHAIM

A RESPOSTA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS A PSICOTERAPIA
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pelotas

2019

MARTHA OLIVEIRA ABUCHAIM

**A RESPOSTA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS A PSICOTERAPIA
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Projeto de pesquisa apresentado ao
Programa de Pós- Graduação em
Saúde e Comportamento da
Universidade Católica de Pelotas.

Orientador: Luciano Dias de Mattos
Souza

Pelotas
2019

A165r Abuchaim, Martha Oliveira

A resposta das citocinas pró-inflamatórias à psicoterapia no transtorno depressivo maior / Martha Oliveira Abuchaim. - 2019. 63 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Comportamento) - Universidade Católica de Pelotas, 2019.

Orientador: Luciano Dias de Mattos Souza.

1. Depressão. 2. Psicoterapia. 3. Inflamação. 4. Citocinas. 5. Interleucinas. I. Souza, Luciano Dias de Mattos. II. Título.

CDD 616.89

Catálogo na fonte: Bibliotecária Jetlin da Silva Maglioni CRB-10/2462

MARTHA OLIVEIRA ABUCHAIM

**A RESPOSTA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS A PSICOTERAPIA
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Conceito final: _____ [1]
[SEP]

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Fernanda Pedrotti Moreira
Doutorado em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas

Profa. Dra. Beatriz Franck Tavares
Doutorado em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Orientador – Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza
Doutorado em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

ABUCHAIM, Martha Oliveira. **A resposta das citocinas pró-inflamatórias a psicoterapia no Transtorno depressivo maior.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, 2019.

RESUMO

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença grave que está associada a grande sofrimento psíquico, sendo considerada uma importante causa de prejuízo funcional e suicídio. Nos últimos anos, foi dada maior atenção aos mecanismos inflamatórios deste transtorno. Descobertas atuais contribuíram para o desenvolvimento da hipótese das citocinas inflamatórias na fisiopatologia do TDM.

Objetivo: Avaliar se há modulação da IL-6 e TNF- α após modelos breves de psicoterapia - Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva (PDSE), bem como no seguimento de 6 e 12 meses após a intervenção, além de avaliar se esta modulação estará associada a remissão dos sintomas depressivos.

Métodos: Trata-se de um ensaio clínico randomizado com pacientes diagnosticados com depressão (n=247), randomizados entre os dois grupos de intervenção: TCC (n=118) e PSDE (n=129). Os pacientes receberam 16 sessões de psicoterapia individual em TCC ou PDSE , uma vez por semana com duração de cinquenta minutos. Os indivíduos foram avaliados através de coleta de material biológico e aplicação do Inventário Beck de Depressão (BDI- II). Os testes de Wilcoxon e de correlação de Spearman foram utilizados para a análise estatística. Foi realizada análise por intenção de tratamento.

Resultados: Foi evidenciado redução nos sintomas depressivos após a intervenção, efeito mantido durante o seguimento de 6 e 12 meses. Observamos ainda redução de TNF-alfa após a intervenção, diferente do evidenciado com os níveis de IL-6. Durante o seguimento, os níveis de TNF-alfa permaneceram com redução significativa, enquanto com IL-6 não encontramos esta diferença. Não evidenciamos correlação entre a remissão dos sintomas depressivos e as alterações nos níveis de TNF-alfa e IL-6.

Conclusão: O nosso resultado sugere que, se as intervenções psicoterápicas tiverem efeito direto anti-inflamatório, eles são de importância limitada para a melhora clínica. Sugere ainda que, podem haver outros fatores moderadores, como doenças inflamatórias crônicas, que interfiram diretamente na resposta ao tratamento, tornando a inflamação basal também como um potencial moderador da resposta a intervenção psicoterápica.

Palavras-chave: *Depressão, Psicoterapia, Inflamação, Citocinas, Interleucinas*

ABUCHAIM, Martha Oliveira. **Response of proinflammatory cytokines to psychotherapy in major depressive disorder.** Dissertation (Master degree) - Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, 2019.

ABSTRACT:

Background: Major Depressive Disorder (MDD) is a serious condition associated to severe psychological pain and is considered a major cause of functional impairment and suicide. In recent years, the inflammatory mechanisms of MDD are receiving more attention. Recent findings contributed to the development of a hypothesis of inflammatory cytokines effect on the physiopathology of MDD.

Aims: We will assess whether IL-6 and TNF- α modulation occur after treatment with brief psychotherapy approaches – Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy (SEDP), as well as in a 6- and 12-month follow-up after the intervention. Also, we will evaluate whether the modulation is associated to remission of depressive symptoms.

Methods: We carried out a randomized clinical trial with patients who were diagnosed with MDD (n=247). The sample was randomized between the two intervention groups: CBT (n=118) and SEDP (n=129). Patients received sixteen 50-minute long sessions of individual psychotherapy in either CBT or SEDP, once a week. Individuals were evaluated using the Beck Depression Inventory (BDI-II) and through the collection of biological material. The Wilcoxon and Spearman correlation tests were used for statistical analysis. An intention-to-treat analysis was performed.

Results: A decrease in depressive symptoms after the intervention was observed, an effect that lasted through the 6- and 12-month follow-up. We observed a decrease in TNF- α following the intervention, but not for IL-6 levels. Along the follow-up, TNF- α levels remained significantly decreased, while no such decrease was found in IL-6 levels. We did not observe a correlation between depressive symptom remission and the change in TNF- α levels and IL-6.

Conclusion: Our results suggest that, if psychotherapeutic interventions produce a direct anti-inflammatory effects, they are of limited importance for clinical improvement. It is also suggested that there may be other moderating factors, such as chronic inflammatory diseases, that directly interfere with response to treatment, making basal inflammation also a potential moderator of the response to psychotherapeutic intervention.

Key words: *Depression, Psychotherapy, Inflammation, Cytokines, Interleukins*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção da amostra	28
Figura 2 – Fluxograma das avaliações durante o tratamento	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test
BDI-II	Beck Depressive Inventory
DSM- IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Terapia
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
IL-1 β	Interleucina-1Beta
IL-2	Interleucina-2
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IL-15	Interleucina-15
INF- γ	Interferon gama
MINI Plus	Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus
NF- $\kappa\beta$	Fator Nuclear Kappa Beta
PCR	Proteína C Reativa
PDSE	Psicoterapia Dinâmica Suportiva-Expressiva
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
TCC	Terapia Cognitivo – Comportamental
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TLR-2	Receptor do tipo Toll-2
TLR-4	Receptor do tipo Toll-4

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	12
PROJETO.....	13
1 IDENTIFICAÇÃO.....	14
1.1 Título	14
1.2 Mestranda.....	14
1.3 Orientador	14
1.4 Instituição	14
1.5 Curso	14
1.6 Linha de pesquisa	14
1.7 Data	14
2 INTRODUÇÃO	15
3 OBJETIVOS	17
4 HIPÓTESES	18
5 REVISÃO DE LITERATURA	19
6 MÉTODOLOGIA.....	27
6.1 Delineamento	27
6.2 Participantes	27
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	29
6.4 Análise dos dados.....	32
6.5 Aspectos éticos	33
6.6 Cronograma	35
6.7 Orçamento	36
7 REFERÊNCIAS	37
8 ARTIGO	39

ANEXOS	61
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido	61

APRESENTAÇÃO

Este trabalho refere-se ao requisito parcial para obtenção de título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento (PPGSC) da Universidade Católica de Pelotas. O tema central do estudo foi sobre os marcadores inflamatórios no transtorno depressivo maior, um doença crônica potencialmente incapacitante, que continua com a sua fisiopatologia incerta e que carece de marcadores biológicos que possibilitem o diagnóstico e avaliem uma resposta terapêutica com maior precisão.

A dissertação encontra-se dividida em duas partes principais. A primeira delas é o projeto de pesquisa intitulado “**A resposta das citocinas pró-inflamatórias a psicoterapia no transtorno depressivo maior**”. Na segunda parte, consta o artigo com o mesmo título e que segue a formatação indicada pela revista *Psychiatry Research*, para a qual será submetido.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: A resposta das citocinas pró-inflamatórias a psicoterapia no transtorno depressivo maior.

1.2 Mestranda: Martha Oliveira Abuchaim

1.3 Orientador: Luciano Dias de Mattos Souza

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Transtornos do Humor

1.7 Data: Setembro, 2017

2. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um importante problema de saúde pública, atingindo uma prevalência ao longo da vida que varia entre 3% a 20%. No Brasil, estudos apontam uma prevalência geral em torno de 17 a 20%¹. É considerado uma importante causa de prejuízo funcional e suicídio. A Organização Mundial de Saúde estima que até 2020, a depressão será a segunda maior causa de incapacidade em todo mundo².

Embora prevalente e debilitante, a patogênese deste transtorno ainda não é completamente compreendida. Evidências indicam que a ativação de caminhos imunoinflamatórios pode contribuir para o desenvolvimento de TDM em pelo menos um subconjunto de pacientes³. Resultados sustentam a hipótese de que existe uma via causal da inflamação à depressão⁴.

Neste contexto, merecem atenção especial as citocinas. Citocinas são reguladores chave da função imune, com diferentes papéis no organismo (algumas com ação predominante pró-inflamatória, outras anti-inflamatórias)⁵. Estas moléculas desempenham também um importante papel no sistema nervoso central, incluindo sinaptogênese e plasticidade neuronal^{6,7}. Estudos apontam que a Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) apresentam maiores concentrações no paciente deprimido, quando comparado a controles saudáveis.⁸

Já existe também evidência na literatura que o tratamento farmacológico com antidepressivos diminui significativamente os níveis periféricos de IL-6, TNF- α , entre outros³. Já quanto a modulação destes biomarcadores após diferentes intervenções psicoterápicas, encontramos resultados controversos. Alguns estudos apontam que a intervenção psicoterápica sem medicação é também capaz de mediar a produção de

citocinas, outros já não conseguiram provar o mesmo resultado. Sugere-se que o grau de inflamação prévio ao tratamento, influencia negativamente na resposta ao mesmo.⁹

Sabe-se que, mesmo com boa resposta após os tratamentos antidepressivos, é elevada a proporção de recaída ao longo do tempo, aumentando a cada novo episódio.¹⁰ É importante ressaltar que o aumento de marcadores inflamatórios pode influenciar a plasticidade neural e resultar em novos episódios depressivos ao longo do tempo.^{6,11} No entanto, não há na literatura até agora nada consistente quanto a avaliação destes biomarcadores no seguimento (após 6 e 12 meses) da intervenção, e se esta alteração está associada a manutenção da melhora sintomática.

Sendo o transtorno depressivo crônico e recorrente, observamos a importância de novas pesquisas nesta linha, evidenciando se a psicoterapia consegue realmente modular estes biomarcadores e se estas alterações serão mantidas ao longo de um ano, elucidando assim a efetividade da intervenção a longo prazo.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF-alfa) um ano após tratamento com modelos de psicoterapia breves.

3.2 Específicos

Comparar os níveis séricos da IL-6 e TNF-alfa nos indivíduos com Transtorno Depressivo Maior antes e após o tratamento, bem como, no prazo de seis meses e um ano após esta intervenção.

Avaliar a relação entre a remissão dos sintomas do Transtorno Depressivo Maior no prazo de seis meses e um ano após tratamento com os níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa.

4. HIPÓTESES

Haverá redução nos níveis de TNF-alfa e IL-6 após um ano da intervenção com psicoterapia breve.

Os indivíduos em remissão do TDM um ano após o tratamento pacientes apresentarão medianas de IL-6 e TNF-alfa significativamente menores do que os indivíduos sem remissão do TDM.

5. REVISÃO DE LITERATURA

O levantamento bibliográfico das produções científicas foi realizado através de investigação na base de dados PUBMED, Scielo, PsycInfo e Cochane Library entre os meses de abril a setembro de 2017.

Como estratégia de busca, utilizaram-se os seguintes descritores: *depression, inflammation, cytokine, interleukin, and psychotherapy*

Inicialmente, foi pesquisado nas bases de dados com apenas dois descritores: depression AND inflammation OR depression AND cytokine OR depression AND interleukin e obteve-se um produto final de 15421 estudos.

Este número elevado justifica-se uma vez que foram encontrados na literatura muitos trabalhos explicando a possível associação bidirecional entre depressão e mecanismos inflamatórios ou avaliando a mediação dos biomarcadores inflamatórios como consequência a outros tipos de intervenção (tratamentos farmacológicos, exercício físico, entre outros).

Em um segundo momento a busca foi refinada, adicionando mais um descritor, referente à intervenção atual: psicoterapia. Assim, obteve-se acesso a artigos mais específicos e próximos ao presente tema.

Além disso, foram acrescentados alguns limites:

- Publicações nos últimos 10 anos;
- Humanos;
- Adultos;
- Língua inglesa, espanhola ou portuguesa.

Após definidas as estratégias de busca e limitações foram identificados um total de 515 artigos. A seguir serão feitas algumas considerações e referências aos

principais resultados destes estudos, que serviram de base para a fundamentação teórica da presente pesquisa.

Autor	População estudada	Marcadores mensurados	Intervenção	Principais resultados
Moreira et AL. (2015)	97 adultos com diagnóstico de TDM	IL-6 e TNF-alfa Períodos: Pré e pós-tratamento	TCC semanal (n=46) X TCN semanal (n=51) (7 sessões)	Diminuição estatisticamente significativa de IL-6 (p=0.042) e TNF- alfa (p=0.050) pós TCC, mas sem correlação com a melhora clínica. Não houve alteração significativa nos níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa após TCN.
Dahl et AL. (2016) * ensaio aberto	50 pacientes com diagnóstico de TDM	PCR, IL-1 β , IL-1R (receptor), IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, G-CSF, TNF- α e IFN- γ Períodos: Pré e pós-tratamento	TCC + Psicoterapia baseada no entendimento psicodinâmicos de aspectos das relações X Sem controle (houve apenas comparação dos marcadores do <i>baseline</i> com controles saudáveis) (12 sessões) *14 pacientes receberam também tratamento farmacológico	Nos pacientes não medicados, houve redução de IL-6 (p= 0.002) e TNF-alfa (p= 0.043), e melhora nos sintomas (p<0,001). Não foi testada a associação entre a melhora sintomática e a redução dos biomarcadores. Nos pacientes que receberam antidepressivos, houve melhora nos sintomas, mas sem alterações significativas nos biomarcadores.

<p>Kéri et AL. (2014)</p> <p>* ensaio aberto</p>	<p>50 pacientes com diagnóstico de TDM (1º episódio)</p>	<p>PCR, IL-6, TLR-4 TLR-2 e NF-κβ</p> <p>Períodos: Pré e pós-tratamento</p>	<p>TCC semanal (n=50)</p> <p>X</p> <p>Controles saudáveis (n=30)</p> <p>(16 sessões)</p>	<p>IL-6 apresentou níveis moderadamente elevados, quando comparados ao controle, mas não apresentou alteração significativa após TCC. (embora os níveis pós-intervenção foram comparáveis aos controles)</p> <p>Foi observada melhora clínica associada à diminuição de outros marcadores inflamatórios, como RNA-TLR-4(p<0,001) Proteína TLR-4 (p<0,05) e NF-jb (p<0,001).</p>
<p>Walsh et AL. (2016)</p>	<p>64 mulheres com diagnóstico de TDM</p>	<p>IL-6 e TNF-alfa</p> <p>Períodos: Pré e Pós-tratamento e 12 semanas após.</p> <p>* dosagem salivar</p>	<p>Mindfulness (n=31)</p> <p>X</p> <p>Controle (n=34)</p> <p>(4 sessões)</p>	<p>Mindfulness apresentou redução estatisticamente significativa em IL-6 (p= 0.012) e TNF-alfa (p=0,01) logo após a intervenção.</p> <p>Já no seguimento (12 semanas) apenas a IL-6 manteve redução estatisticamente significativa (p=0,022).</p>
<p>Berk et AL. (2015)</p>	<p>132 pacientes com diagnóstico de TDM comórbido a doença crônica</p>	<p>CRP, TNF-a, IL-1β, IFN-γ, IL-6, IL-12-p70), IL-1ra, IL-4, IL-10, além de outros hormônios urinários</p> <p>Períodos: Pré-tratamento, 12 e 24 semanas após.</p>	<p>TCC convencional (n=67)</p> <p>X</p> <p>TCC Religiosa (N= 65)</p> <p>* sessões via telefone, skype ou mensagem</p> <p>(10 sessões)</p>	<p>Não houve redução estatisticamente significativa de LL-6 nem de TNF-alfa após a intervenção.</p> <p>No entanto, mesmo sem significância estatística, as duas intervenções diminuíram IL-6. Esta redução foi mais efetiva com a TCC nos pacientes com baixa religiosidade. Já nos pacientes com alta religiosidade, a TCC-R teve maior eficácia na redução da IL-6.</p>

Gazal et AL. (2013) * ensaio aberto	11 mulheres com diagnóstico de depressão (1º episódio)	IL-6	TCC semanal X Sem controles (7 sessões)	Diminuição de IL-6 após TCC (P<0.05). Sem correlação com a melhora clínica. Embora sem correlação com melhora clínica, entre os que apresentaram diminuição de IL-6 e remissão dos sintomas, evidenciou-se uma correlação significativa entre as variações de IL-6 e taxa de remissão (p=0,02)

Pesquisas atuais confirmam que há uma relação entre depressão e inflamação ¹². Essas descobertas contribuíram para o desenvolvimento da hipótese das citocinas inflamatórias na fisiopatologia da depressão, em que a inflamação crônica e de baixo grau é especulada como desempenhando um papel no estabelecimento, progressão e manutenção da depressão^{5,13}. Acredita-se que as citocinas são capazes de ativar o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HAA), culminando com aumento de cortisol, um achado importante relacionado ao comportamento depressivo, sublinhando o significado clínico direto das elevações das citocinas pró-inflamatórias¹.

A inflamação tem relevância particular, pois pode influenciar muitos distúrbios fisiológicos implicados na depressão tais como a atividade neurotransmissora, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), estresse oxidativo e nitrosativo, atividade mitocondrial e neuroprodução⁷.

Neste contexto, a busca por tratamentos que diminuam efetivamente a inflamação torna-se importante. Não só devido à repercussão clínica da inflamação, mas também como uma perspectiva de avaliação laboratorial de resposta e predição de resposta ao tratamento.

Köhler e colaboradores³ em 2017 nos Estados Unidos, realizaram uma metanálise avaliando a modulação destes biomarcadores com o tratamento farmacológico e

evidenciaram que houve diminuição estatisticamente significativa nos níveis de IL-6 ($p < 0,001$) e TNF-alfa ($p = 0,015$) entre outros após o tratamento farmacológico. No entanto, esta metanálise não forneceu evidências que permitissem associar as reduções na inflamação periférica à resposta clínica ao tratamento. O autor ressalva que poucos estudos forneciam dados separados para os respondedores e não respondedores ao tratamento, dificultando tal análise de associação.

Quanto à psicoterapia os estudos são ainda mais escassos.

Em um estudo piloto realizado em 2013 no Brasil, Gazal e colaboradores¹⁴ organizaram um ensaio clínico aberto, com a amostra composta por 11 mulheres com diagnóstico de depressão não medicadas até então. Estas pacientes passaram por um tratamento com 7 sessões de TCC e coletaram material biológico antes e após a intervenção. Não houve grupo controle. Foi evidenciado um decréscimo de 32,9% nos níveis de IL-6 após a intervenção ($p \leq 0,05$). Não houve associação estatisticamente significativa entre a redução de IL-6 e os sintomas de gravidade. No entanto, entre os pacientes em que se observou diminuição de IL-6 e remissão dos sintomas, encontrou-se uma correlação positiva entre a variação de IL-6 e taxa de remissão ($p = 0,02$).

Seguindo uma linha semelhante, em 2014 na Hungria, Kéri e colaboradores¹² conduziram um estudo com 50 pacientes que foram diagnosticados com depressão (primeiro episódio) e que não estavam recebendo tratamento medicamentoso. Estes pacientes foram submetidos à intervenção psicoterápica com 16 sessões de TCC e comparados com 30 controles saudáveis. Foi realizada coleta de material biológico antes e após a intervenção e realizada a mensuração dos níveis de PCR, IL-6, TLR-4, TLR-2 e NF-KB. Como resultado, foi evidenciado que IL-6 e PCR apresentaram níveis moderadamente elevados, quando comparados a controles, mas não apresentaram alteração significativa após TCC. Contudo, os níveis destes biomarcadores pós-

intervenção foram comparáveis ao controle. O autor ressalta que estes níveis não estavam fortemente elevados previamente ao tratamento, o que pode refletir características clínicas da amostra (pacientes jovens, no primeiro episódio, nunca medicados), apontando que se pode esperar uma inflamação mais pronunciada em pacientes com TDM crônico, com múltiplos episódios e comorbidade clínica associada. Este mesmo estudo aponta que a melhora clínica está associada à diminuição de outros marcadores inflamatórios, como RNA- TLR-4 ($p < 0,001$) Proteína TLR-4 ($p < 0,05$) e NF- κ B ($p < 0,001$). (Kéri et al. 2014)

Em 2015 no Brasil, Moreira e colaboradores⁶ conduziram um ensaio clínico randomizado, composto por 97 adultos com diagnóstico de TDM. Eles foram alocados para duas intervenções: Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) ou Terapia Cognitiva-Narrativa (TCN), com duração de 7 sessões. Foi coletado material biológico no período pré e pós-intervenção e mensurado os níveis de IL-6 e TNF-alfa. Como resultado, observou-se que a gravidade dos sintomas depressivos foi significativamente menor após a intervenção de TCN ($p < 0,001$), enquanto não houve diferença significativa nos níveis séricos de IL-6 ($p = 0,987$) e TNF-alfa ($p = 0,651$) neste grupo. Já no grupo que recebeu a TCC como intervenção, houve uma diferença estatisticamente significativa na gravidade dos sintomas depressivos ($p < 0,001$) além de redução nos níveis de IL-6 ($p = 0,042$) e TNF-alfa ($p = 0,050$) após a intervenção. No entanto, não houve associação da redução destes biomarcadores com a melhora clínica.

Já em 2016 na Noruega, Dahl e colaboradores² conduziram novo ensaio clínico com 50 pacientes com diagnóstico de TDM. A intervenção baseou-se em 12 sessões de psicoterapia no seguinte modelo: TCC + Psicoterapia baseada no entendimento psicodinâmico de aspectos das relações. Não houve grupo controle. Os pacientes coletaram material biológico no período pré e pós-intervenção, analisando a concentração de diferentes biomarcadores, entre eles o TNF-alfa e a IL-6. Dos 50 pacientes iniciais, 43

completaram o estudo, e destes 14 receberam junto tratamento medicamentoso com antidepressivo. Como resultado, no grupo que não recebeu medicação evidenciou-se que houve redução de IL-6 ($p=0,002$) e TNF-alfa ($p=0,043$), ambas estatisticamente significativas. Foi evidenciado também redução dos sintomas após a intervenção ($p<0,001$). No entanto, não foi testada a associação entre a redução dos sintomas e dos biomarcadores. Já no grupo que recebeu medicação, houve apenas melhora sintomática sem alterações significativas nos biomarcadores. Como possível explicação, o autor cita que a amostra no grupo medicação era muito pequena ($n=14$) e por isso, pode estar sujeita ao erro tipo II.

Conforme exposto até agora, ainda que próximos do tema, não foi encontrado nenhum artigo com a amostra (avaliação de pacientes com diagnóstico de depressão sem comorbidades clínicas importantes), objetivo (modulação da IL-6 e TNF-alfa durante o seguimento de um ano pós intervenção psicoterápica) e intervenção (TCC e PDSE) iguais ao presente estudo. Assim, serão expostos ainda outros artigos que se aproximaram do tema, mas com pacientes com comorbidades clínicas (o que pode gerar viés no resultado devido à inflamação como consequência de doença clínica) ou com outras intervenções psicoterápicas.

Em 2015 nos Estados Unidos, Berk e colaboradores¹⁵, conduziram um ensaio clínico randomizado com 132 pacientes com diagnóstico de TDM comórbido a outra doença crônica. Como objetivo, queriam avaliar os efeitos da TCC-Convencional(TCC-C) versus TCC-Religiosa(TCC-R) e a associação com diferentes biomarcadores (PCR, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-12,IL1ra, IL-4, IL-10) e outros hormônios (cortisol urinário, epinefrina e norepinefrina) tanto na linha de base, como 12 e 24 semanas após a intervenção. Após randomização, os grupos realizaram 10 sessões de TCC-C ou TCC-R, com intervalo semanal. As sessões eram realizadas por telefone, skype ou mensagem. O

autor explica que a intervenção foi decidida dessa forma para facilitar a adesão de pacientes com doenças crônicas. Como resultado, evidenciaram diminuição estatisticamente significativa de IL-4, IL-10 e epinefrina. Embora não tenha significância estatística, houve redução de IL-6 e esta redução era maior no grupo de TCC-C em pacientes com baixa religiosidade enquanto nos pacientes com alta religiosidade, a TCC-R foi mais eficaz. Não foi testado a associação entre a melhora dos sintomas e a redução dos biomarcadores.

Em 2016 também nos Estados Unidos, Walsh e colaboradores¹⁶ conduziram um estudo com 64 mulheres com diagnóstico de depressão. Elas foram alocadas em dois grupos: 31 foram submetidas à breve intervenção de Mindfulness (4 semanas) e 33 ficaram no grupo controle, que consistia em uma reunião semanal com um líder para preenchimento de questionários não relacionados ao estudo. Foram dosadas as concentrações de IL-6 e TNF-alfa salivares na linha de base, Logo após a intervenção e com 3 meses de seguimento. Houve redução estatisticamente significativa de IL-6 ($p=0,012$) e TNF-alfa ($p=0,01$) após a intervenção com mindfulness, mas somente a IL-6 manteve o padrão de decréscimo, ao ser avaliada no 3º mês após a intervenção. ($p=0,022$).

Diante do exposto, percebemos que além de resultados controversos, faltam ainda estudos de maior impacto do seguimento a longo prazo, evidenciando se a modulação observada em alguns estudos seria mantida ao longo do tempo, confirmando a efetividade da intervenção.

6. METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico randomizado que teve início em julho de 2012 e final de avaliações de acompanhamentos em janeiro de 2017.

6.2 Participantes

Estudo foi divulgado nos serviços de saúde do município, como: Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), Unidades Básicas de Saúde (UBS), ambulatórios e hospitais, a fim de captar um número maior de participantes a partir de uma avaliação psicodiagnóstica inicial. Ao total, 917 indivíduos completaram a esta avaliação, sendo que 506 apresentaram TDM.

Para o ensaio clínico randomizado a amostra foi alocada pelo método de conveniência sendo composta por 322 adultos de 18 a 60 anos de idade que buscaram por tratamento psicoterapêutico no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel e preenchiam os critérios de inclusão do estudo. Destes, 247 compareceram a primeira sessão, configurando o início do tratamento.

6.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para participar do estudo foram:

- a) Faixa etária entre 18 e 60 anos de idade;
- b) TDM diagnosticado através da entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus);
- c) Aceitar a coleta de material biológico.

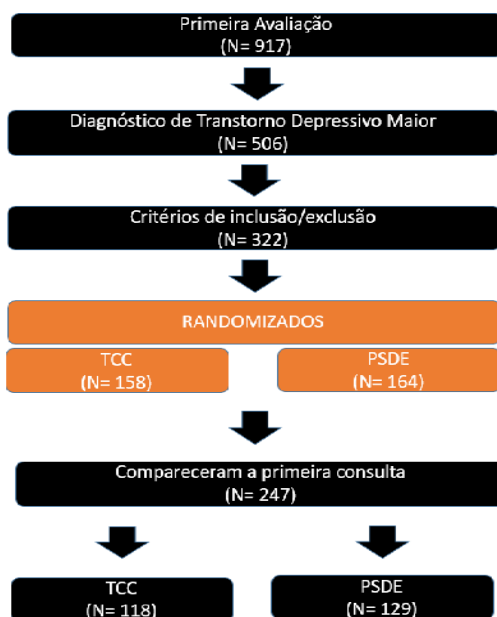
6.2.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os sujeitos que:

- a) Estavam em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico para TDM em outro local; sendo que aqueles que faziam uso de psicotrópicos para outras condições psicopatológicas foram incluídos (ex: uso de ansiolíticos para quadros de ansiedade);
- b) Apresentavam risco de suicídio moderado ou grave;
- c) Faziam uso abusivo de alguma substância psicoativa (exceto tabaco e álcool);
- d) Apresentassem incapacidade de compreender os instrumentos de pesquisa.

Para a avaliação do risco de suicídio foi utilizado o módulo C do instrumento MINI Plus. Já para o uso de substâncias foram utilizados os módulos K e L do MINI Plus.

Figura 1: Fluxograma da seleção da amostra



6.3 Procedimentos e Instrumentos

Os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados entre dois modelos de intervenção breve: Terapia Cognitiva Comportamental e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva de tempo limitado.

A randomização ocorreu por aleatorização simples, para tal 60 etiquetas de cada modelo de psicoterapia foram colocadas em um envelope pardo e para cada paciente incluído foi sorteado uma etiqueta. Dos 247 que compareceram a primeira sessão, 118 ficaram no grupo de TCC e 129 no PDSE. O pesquisador responsável pela randomização não participou do processo de avaliação, nem de intervenção psicoterapêutica. Além disso, a equipe responsável pela avaliação da linha de base, pós-intervenção e no seguimento aos 6 e 12 meses foi cega quanto ao modelo de intervenção aplicado.

Após a randomização, os pacientes elegíveis a esta pesquisa responderam um questionário contendo variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, ocupação, situação conjugal), passaram por uma avaliação da sintomatologia depressiva e coletaram amostra de material biológico.

Após essa etapa os pacientes receberam psicoterapia individual em TCC ou PDSE com 16 sessões, uma vez por semana com duração de cinquenta minutos. A psicoterapia foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental por psicólogos, alunos de mestrado ou doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas ou alunos do curso de graduação em Psicologia que possuíam bolsa de iniciação científica. Estes foram supervisionados pelo pesquisador proponente que possui formação e atuação clínica no modelo proposto.

O modelo da Terapia Cognitiva Comportamental foi composto por 14 sessões estruturadas de acordo com a proposta de Aaron Beck et al. (1997) e duas sessões de aplicação de instrumentos (primeira e última). Em geral, cada sessão do presente

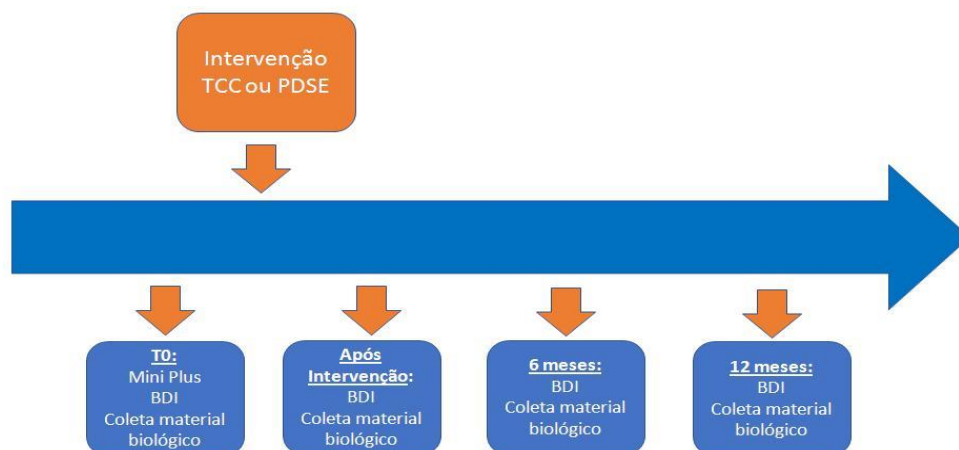
modelo psicoterapêutico segue um roteiro que se inicia pela checagem do humor do paciente, seguida de uma retomada da sessão anterior, estabelecimento da agenda da sessão, revisão das tarefas de casa, discussão dos itens da agenda, estabelecimento da tarefa de casa, resumo final e devolução.

Já o modelo para a Psicoterapia Dinâmica Suportiva-Expressiva foi estruturado a partir da proposição de Lester Luborsky (2000). 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 melhorar o nível de funcionamento do paciente) e expressivas (possibilitar a expressão e compreensão dos conflitos). Estas incluem: 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.

Após a intervenção os pacientes foram acompanhados durante um ano e avaliados em mais dois momentos, configurando um total de 4 avaliações, com os seguintes procedimentos e instrumentos:

- Antes da intervenção: Aplicação do MiniPlus, BDI e coleta de material biológico
- Logo após a Intervenção: Aplicação do BDI e coleta de material biológico
- 6 meses após a Intervenção: Aplicação do BDI e coleta de material biológico
- 12 meses após a Intervenção: Aplicação do BDI e coleta de material biológico

Figura 2: Fluxograma das avaliações durante o tratamento



Como citado acima, para o diagnóstico de depressão maior foi utilizada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus)¹⁷. O MINI Plus é a entrevista melhor adaptada ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representa uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, tanto em estudos clínicos, quanto epidemiológicos.¹⁸ Neste estudo, todos os módulos que exploram transtornos de eixo I do Manual diagnóstico de transtornos mentais (DSM-IV) foram utilizados para aplicação dos algoritmos de diagnóstico diferencial.

Já para o seguimento e mensuração da evolução dos sintomas depressivos ao longo do tratamento foi aplicado o instrumento BDI-II. Esta escala autoaplicável, possui o total de 21 itens, cada um deles é mensurado através de escala Likert de 0 a 3 pontos, gerando assim um escore geral de 0 a 63 representando a severidade dos sintomas depressivos.

6.3.1 Desfecho primário

Os níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa foram medidos usando um kit de imunoenensaio comercial (DuoSet ELISA Development, R & D Systems, Inc., EUA). Para as análises bioquímicas, retiraram-se 10ml de sangue por punção venosa em um tubo a vácuo sem

anticoagulantes na linha de base, pós intervenção além de 6 e 12 meses após. Todas as amostras de sangue venoso foram colhidas pela manhã (entre 09:00 e 11:00 horas). O sangue era imediatamente centrifugado a 4000 x g, durante 10 minutos e após, mantido congelado em -80°C até a análise. Os níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa foram expressos em pg/ml.

6.3.2 Desfecho secundário

Para a mensuração e comparação da intensidade dos sintomas depressivos dos pacientes antes, após o tratamento e no prazo de seis meses e um ano após acompanhamento será utilizado os escores totais dos sujeitos no instrumento BDI-II.

6.4 Análise de dados

A análise de dados será realizada após a integração dos bancos de dados processados no sistema ODK no programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Inicialmente será realizada a estatística descritiva a fim de descrever através de frequência absoluta e relativa a caracterização das variáveis qualitativas, bem como, por observação das medidas de tendência central e de dispersão a caracterização das variáveis quantitativas do presente estudo. Caso necessário, será realizado o processo de log transformação da distribuição das variáveis que representam os níveis séricos das interleucinas em questão.

Com objetivo de realizar a análise por intenção de tratamento, as informações perdidas relativas ao instrumento BDI-II e nível sérico das citocinas nas avaliações de acompanhamento de 6 meses e 12 meses serão substituídas por imputações de acordo com o programa SPSS.

O teste de Wilcoxon será utilizado para comparação da intensidade de sintomas depressivos antes, após o tratamento e no prazo de seis meses e um ano após o tratamento. O mesmo teste será realizado em relação aos níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa. O teste de correlação de Spearman será utilizado para verificar a associação entre evolução dos sintomas depressivos e variação dos marcadores inflamatórios.

6.5 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel, através da Plataforma Brasil do Ministério da Saúde. Neste protocolo de pesquisa serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram 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.

6.5.1 Riscos

Este protocolo de pesquisa foi planejado com a intenção de causar o mínimo de risco aos seus participantes. Contudo ao longo do processo os sujeitos poderiam apresentar alguns desconfortos como a desadequação com o modelo terapêutico,

aparecimento de outras condições psicopatológicas que não são abarcadas pela intervenção ou mesmo a intensificação dos sintomas depressivos pós tratamento.

Além disso, existe um pequeno risco de flebite no local da coleta de sangue. Para todos esses casos a equipe de pesquisa responsabilizou-se pelo encaminhamento do paciente para outra instituição especializada, como descrito abaixo.

6.5.2 Benefícios

Para os sujeitos que apresentarem risco de suicídio ou uso abusivo de substâncias psicoativas na avaliação inicial ou no decorrer do processo terapêutico será realizado encaminhamento para o Ambulatório de Psiquiatria do Campus Olivé Leite. Além disso, na avaliação realizada após a intervenção, aqueles que permanecerem com sintomas depressivos ou ansiosos serão encaminhados para os serviços de saúde mental do município.

6.7 ORÇAMENTO

Descrição do material	Valor Total R\$
<i>Avaliações (baseline, pós-intervenção e follow-up)</i>	
Vales transporte (6 vales por paciente * 120 pacientes = 720 vales)	2,55 * 720 = 1.836,00
<i>Intervenções</i>	
Vales transporte (30 vales por paciente * 120 pacientes = 3600 vales)	2,55 * 3600 = 9.180,00
Entrevista clínica realizada por psicólogo	720 = 7200,00
04 Tablets para a coleta de dados	3.700,00
01 Desktop e tela	2000,00
Software QSR Nvivo na versão 9.0	2000,00
Material bibliográfico	2000,00
Total	29916,00

7. REFERÊNCIAS

1. Da Silva, G.D., Wiener, C.D., Barbosa, L.P, et al. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 75: 57-64.
2. Dahl J., Ormstad, H., Aass, H.C., et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 45: 77-86.
3. Köhler, C.A., Freitas, T.H., Stubbs, B., et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology* 2017; 55(5): 4195-206.
4. Valkanova, V., Ebmeier, K.P. and Allan, C.L. CRP, IL-6 and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of Affective Disorders* 2013; 150 (3): 736–44.
5. Stuart, M. J. and Baune, B.T. Chemokines and Chemokine Receptors in Mood Disorders, Schizophrenia, and Cognitive Impairment: A Systematic Review of Biomarker Studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 42: 93–115.
6. Moreira F.P., Cardoso, T.A., Mondin, T.C., et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal Neuroimmunology* 2015; 285: 143-
7. Maes, M., Berk, M., Goehler, L., et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med.* 2012; 10: 66.
8. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010; 67(5): 446–457.
9. Lopresti A.L. Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust N Z Journal Psychiatry* 2017; 51(6): 565-82.
10. Burcusa, S.L. and Iacono, W.G. Risk for Recurrence in Depression. *Clinical Psychology Review* 2007; 27 (8): 959–85.
11. Khairova, R.A., Vieira, R.M., Du, J., et al. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(4): 561–78.

12. Keri S., Szabo C., Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 235-43.
13. Raison, C.L., Capuron, L. and Miller, A.H. Cytokines Sing the Blues: Inflammation and the Pathogenesis of Depression. *Trends in Immunology* 2006; 27 (1): 24–31.
14. Gazal M., Souza L.D., Fucolo B.A., 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 Res* 2013; 209(3): 742-5.
15. Berk, L.S., Bellinger D.L., Koenig, H.G., et al. Effects of Religious vs . Conventional Cognitive-Behavioral Therapy on Inflammatory Markers and Stress Hormones in Major Depression and Chronic Medical Illness : A Randomized Clinical Trial 2015; 18 (07): 238–59.
16. Walsh, E., Eisenlohr-Moul, T. and Baer, R. “Brief Mindfulness Training Reduces Salivary IL-6 and TNF- α in Young Women with Depressive Symptomatology. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2016; 84 (10): 887–97.
17. Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H. “The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10.” *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59: 22–33.
18. Amorim, P. “Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validação de Entrevista Breve Para Diagnóstico de Transtornos Mentais.” *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000; 22 (3): 106–15.

ARTIGO

A resposta das citocinas pró-inflamatórias a psicoterapia no transtorno depressivo maior

Autores: : Martha Oliveira Abuchaim^{a*}, Marcelo Machado Dornelles de Barros^a, Karen Jansen^a, Ricardo Azevedo da Silva^a, Gabriele Ghisleni^a, Jean Pierre Oses^b, Mariane Lopez Molina^c, Carolina David Weiner^c, Fernanda Pedrotti Moreira^a, Luciano Dias de Mattos Souza

^a: Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas (UCPEL).

^b: Univerisade Federal do Mato Grosso

^c: Faculdade Anhanguera de Rio Grande

Autor responsável para correspondência:

Martha Oliveira Abuchaim

E-mail: marthaabuchaim@yahoo.com.br

Telefone: +55 53 99135.9909

Endereço: Rua Gonçalves Chaves, 4730 – Pelotas-RS

RESUMO:

O Transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença grave, com alta prevalência mas com fisiopatologia ainda não clara. Resultados sustentam a hipótese de que existe uma via causal da inflamação à depressão. Nosso objetivo é avaliar se há modulação da IL-6 e TNF- α após modelos breves de psicoterapia - Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva (PDSE), bem como no seguimento de 6 e 12 meses, além de avaliar se esta modulação estará associada a remissão dos sintomas depressivos. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com pacientes diagnosticados com depressão que foram randomizados entre os dois grupos de intervenção (TCC e PSDE). Foi evidenciado redução nos sintomas depressivos após a intervenção, efeito mantido durante o seguimento de 6 e 12 meses. Observamos ainda redução de TNF- α após a intervenção, diferente do evidenciado com os níveis de IL-6. Durante o seguimento, os níveis de TNF- α permaneceram com redução significativa, enquanto com IL-6 não encontramos esta diferença. Não evidenciamos correlação entre a remissão dos sintomas depressivos e as alterações nos níveis das citocinas. O resultado sugere que, se as intervenções psicoterápicas tiverem efeito direto anti-inflamatório, eles são de importância limitada para a melhora clínica, podendo existir outros fatores moderadores que influenciam na resposta terapêutica.

Palavras-chave: *Depressão, Psicoterapia, Inflamação, Citocinas, Interleucinas.*

ABSTRACT:

Major depressive disorder (MDD) is a debilitating disorder, with a high prevalence but with unclear pathophysiology. Results support the hypothesis that there is a causal pathway of inflammation to depression. Our objective is to evaluate the modulation of IL-6 and TNF- α after brief psychotherapy models - Behavioral Cognitive Therapy (CBT) and Supportive-Expressive Dynamic Psychotherapy (SEDP), as well as 6 and 12-month follow-up. Also, we will assess whether this modulation is associated with remission of depressive symptoms. It is a randomized clinical trial with patients who were diagnosed with MDD. The sample was randomized between the two intervention groups (CBT and SEDP). It was evidenced decrease in depressive symptoms after the intervention, effect maintained during 6- and 12-month follow-up. We also observed decrease of TNF- α after the intervention, different from that evidenced with IL-6 levels. During follow-up, TNF- α levels remained significantly decrease while no such decrease was found in IL-6 levels. We did not detect a correlation between remission of depressive symptoms and changes in cytokine levels. Our results suggest that, if psychotherapeutic interventions produce a direct anti-inflammatory effects, they are of limited importance for clinical improvement, and there may be other moderating factors that influence the therapeutic response.

Key words: *Depression, Psychotherapy, Inflammation, Cytokines, Interleukins.*

2. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um importante problema de saúde pública, atingindo uma prevalência ao longo da vida que varia entre 3% a 20%. No Brasil, estudos apontam uma prevalência em torno de 17 a 20%.¹ É considerado uma importante causa de prejuízo funcional e suicídio. A Organização Mundial de Saúde estima que até 2020, a depressão será a segunda maior causa de incapacidade em todo mundo.²

Embora prevalente e debilitante, a patogênese deste transtorno ainda não é completamente compreendida. Evidências indicam que a ativação de caminhos imunoinflamatórios pode contribuir para o desenvolvimento de TDM em pelo menos um subconjunto de pacientes.³ Resultados sustentam a hipótese de que existe uma via causal da inflamação à depressão.⁴

Neste contexto, merecem atenção especial as citocinas. Citocinas são reguladores chave da função imune, com diferentes papéis no organismo (algumas com ação predominante pró-inflamatória, outras anti-inflamatórias).⁵ Estas moléculas desempenham também um importante papel no sistema nervoso central, incluindo sinaptogênese e plasticidade neuronal^{6,7}. Estudos apontam que a Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) estão entre as citocinas mais associadas ao TDM, apresentando maiores concentrações no paciente deprimido quando comparado a controles saudáveis.⁸

Já existe também evidência na literatura que o tratamento farmacológico com antidepressivos diminui significativamente os níveis periféricos de IL-6, TNF- α , entre outros³. Já quanto a modulação destes biomarcadores após diferentes intervenções psicoterápicas, encontramos resultados controversos. Alguns estudos apontam que a intervenção psicoterápica sem medicação é também capaz de mediar a produção de

citocinas, outros já não conseguiram provar o mesmo resultado. Sugere-se que elevado grau de inflamação prévio ao tratamento influencia negativamente na resposta ao mesmo.⁹

Sabe-se que, mesmo com boa resposta após os tratamentos antidepressivos, é elevada a proporção de recaída ao longo do tempo, aumentando a cada novo episódio.¹⁰ É importante ressaltar que o aumento de marcadores inflamatórios pode influenciar a plasticidade neural e resultar em novos episódios depressivos ao longo do tempo.^{6,11} No entanto, não há na literatura até agora nada consistente quanto a avaliação destas citocinas no seguimento (após 6 e 12 meses) da intervenção, e se esta possível modulação está associada a manutenção da melhora sintomática.

Sendo o transtorno depressivo crônico e recorrente, observamos a importância de novas pesquisas nesta linha, evidenciando se a psicoterapia consegue realmente modular estes biomarcadores e se estas alterações serão mantidas ao longo de um ano, elucidando assim a efetividade da intervenção a longo prazo.

O objetivo do presente trabalho é avaliar se haverá modulação da IL-6 e TNF- α , após modelos breves de psicoterapia - Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-Expressiva (PDSE), bem como no seguimento de 6 e 12 meses após a intervenção, além de avaliar se esta modulação estará associada a remissão dos sintomas depressivos.

2. MÉTODOS

2.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico randomizado que teve início em julho de 2012 e final de avaliações de acompanhamentos em janeiro de 2017.

2.2 Participantes

O estudo foi divulgado nos serviços de saúde do município, como: Centro de atenção psicossocial (CAPS), Unidades Básicas de Saúde (UBS), ambulatórios e hospitais, a fim de captar um número maior de participantes a partir de uma avaliação psicodiagnóstica inicial. Ao total, 917 indivíduos completaram a esta avaliação, sendo que 506 preencheram critérios diagnósticos para TDM.

Para o ensaio clínico randomizado a amostra foi alocada pelo método de conveniência sendo composta por 322 adultos de 18 a 60 anos de idade que buscaram por tratamento psicoterapêutico no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel e preenchiam os critérios de inclusão do estudo. Destes, 247 (129 PSDE e 118 TCC) compareceram a primeira sessão, configurando o início do tratamento.

Os critérios de inclusão para participar do estudo foram: a) faixa etária entre 18 e 60 anos de idade; b) TDM diagnosticado através da entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus); c) aceitar a coleta de material biológico. Foram excluídos do estudos os sujeitos que: a) estavam em tratamento psicoterapêutico ou farmacológico para TDM em outro local - sendo que aqueles que faziam uso de psicotrópicos para outras condições psicopatológicas foram incluídos (ex: uso de ansiolíticos para quadros de ansiedade); b) apresentavam risco de suicídio moderado ou grave; c) faziam uso abusivo de alguma substancia psicoativa (exceto tabaco); d) apresentassem incapacidade de compreender os instrumentos de pesquisa.

Esta pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), através da Plataforma Brasil do Ministério da Saúde, parecer número 66006. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram 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.

2.3 Procedimentos e Instrumentos

Para o diagnóstico de depressão maior foi utilizada a entrevista clínica estruturada para o DSM - IV – Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus)¹², validada e adaptada para o contexto nacional.¹³ Neste estudo, todos os módulos que exploram transtornos de eixo I do Manual diagnóstico de transtornos mentais (DSM-IV) foram utilizados para aplicação dos algoritmos de diagnóstico diferencial.

Para a avaliação do risco de suicídio foi utilizado o módulo C do instrumento MINI Plus. Já para o uso de substâncias foram utilizados os módulos K e L do MINI Plus.

Os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados entre dois modelos de intervenção breve: Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) e Psicoterapia Dinâmica Suportivo-expressiva (PDSE) de tempo limitado. A randomização ocorreu por aleatorização simples, para tal 60 etiquetas de cada modelo de psicoterapia foram colocadas em um envelope pardo e para cada paciente incluído foi sorteado uma etiqueta. O pesquisador responsável pela randomização não participou do processo de avaliação, nem de intervenção psicoterapêutica.

Após a randomização, os pacientes elegíveis a esta pesquisa responderam um questionário contendo variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, ocupação, situação conjugal) e passaram por uma avaliação da sintomatologia depressiva através do instrumento BDI-II, uma escala autoaplicável que possui o total de 21 itens onde cada um deles é mensurado através de escala Likert de 0 a 3 pontos,

gerando assim um escore geral de 0 a 63, representando a severidade dos sintomas depressivos.¹⁴ Logo após, foi coletado amostra de material biológico.

Após essa etapa os pacientes receberam psicoterapia individual em TCC ou PDSE com 16 sessões, uma vez por semana com duração de cinquenta minutos. A psicoterapia foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental por psicólogos, alunos de mestrado ou doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel ou alunos do curso de graduação em Psicologia que possuíam bolsa de iniciação científica. Estes foram supervisionados pelo pesquisador proponente que possui formação e atuação clínica no modelo proposto.

O modelo da TCC foi composto por 14 sessões estruturadas de acordo com a proposta de Aaron Beck¹⁵ e duas sessões de aplicação de instrumentos (primeira e última). 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.

Já o modelo para a PDSE foi estruturado a partir da proposição de Lester Luborsky¹⁶. 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 melhorar o nível de funcionamento do paciente) e expressivas (possibilitar a expressão e compreensão dos conflitos). Estas 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.

Após a intervenção os pacientes foram acompanhados durante um ano e avaliados em mais três momentos, configurando um total de 4 avaliações: a primeira (T0) foi

realizada antes da intervenção, quando foi aplicado o MiniPlus, BDI e coletado de material biológico; a segunda (T1) foi realizada logo após a intervenção, quando foi aplicado BDI e coletado de material biológico; a terceira (T2) e a quarta (T3) foram realizadas aos 6 e 12 meses de seguimento, respectivamente, sendo aplicado novamente o BDI e coletado material biológico.

Os níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa foram medidos usando um kit de imunoenensaio comercial (DuoSet ELISA Development, R & D Systems, Inc., EUA). Para as análises bioquímicas, retiraram-se 10ml de sangue por punção venosa em um tubo a vácuo sem anticoagulantes na linha de base, após intervenção além de 6 e 12 meses após. Todas as amostras de sangue venoso foram colhidas pela manhã (entre 09:00 e 11:00 horas). O sangue era imediatamente centrifugado a 4000 x eg, durante 10 minutos e após, mantido congelado em -80°C até a análise. Os níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa foram expressos em pg/ml.

Para a mensuração e comparação da intensidade dos sintomas depressivos dos pacientes antes, após o tratamento e no seguimento de seis meses e um ano foi utilizado os escores totais dos sujeitos no instrumento BDI-II.

A equipe responsável pela avaliação da linha de base, pós-intervenção e no seguimento aos 6 e 12 meses foi cegada quanto ao modelo de intervenção aplicado.

2.4 Análise estatística:

A análise de dados foi realizada após a integração dos bancos de dados processados no sistema ODK no programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Inicialmente foi realizada a estatística descritiva a fim de descrever através de frequência absoluta e relativa a caracterização das variáveis qualitativas, bem como, por

observação das medidas de tendência central e de dispersão a caracterização das variáveis quantitativas do presente estudo. Com objetivo de realizar a análise por intenção de tratamento, as informações perdidas relativas ao instrumento BDI-II e dosagem sérica das citocinas nas avaliações de acompanhamento de 6 meses e 12 meses foram substituídas por imputações de acordo com o programa SPSS.

Os testes qui-quadrado e Mann-Whitney foram utilizados para avaliar a homogeneidade dos dados entre os modelos de intervenção no início do estudo. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação da intensidade de sintomas depressivos antes, após o tratamento e no prazo de seis meses e um ano. O mesmo teste foi também realizado em relação aos níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para verificar a associação entre evolução dos sintomas depressivos e variação dos marcadores inflamatórios.

3. RESULTADOS:

A amostra inicial foi composta por 322 pacientes que preencheram os critérios para TDM e aceitaram participar do estudo. Destes, 75 não compareceram a primeira sessão (foram agendados e não compareceram três vezes consecutivas) sendo excluídos da amostra. Iniciaram o tratamento 247 pacientes (118 TCC e 129 PSDE). Entre eles, 76 abandonaram o acompanhamento alegando falta de disponibilidade como o principal motivo. Além dos abandonos, foram excluídos do estudo 12 participantes que relataram uso de medicação antidepressiva durante o processo terapêutico e 6 que apresentaram risco de suicídio ao longo da intervenção. Estes pacientes foram encaminhados para suporte psicológico e psiquiátrico, além de contato com familiares para informar do risco e orientar manejo. Assim, 153 pacientes completaram o tratamento e participaram da avaliação após tratamento. Já nas avaliações no seguimento de 6 e 12

meses, tivemos novas perdas e recusas (48 aos 6 meses e 16 aos 12 meses), alegando falta de disponibilidade como o principal motivo para não comparecer a nova avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis sócio-demográficas e os modelos de terapia. Conforme evidenciado na Tabela 1, a amostra foi constituída em sua maioria por mulheres (84,3%), da raça branca (77,1%), com mais de 30 anos (60,8%), com ensino médio completo (72,5%), que trabalhavam (67,3%) e que vivem com companheiro (53,6%). Não houve diferença também na gravidade dos sintomas depressivos entre os modelos de terapia.

Ao analisarmos a tabela 2, percebemos que a gravidade dos sintomas depressivos foi significativamente menor após a intervenção ($p < 0,001$) e que essa diferença foi mantida tanto aos 6 ($p < 0,001$), como aos 12 meses ($p < 0,001$) em ambos modelos de terapia. Quanto aos biomarcadores, considerando o total da amostra, houve diminuição estatisticamente significativa nos níveis de TNF-alfa ($p = 0,004$) mas não de IL-6 ($p = 0,252$) após a intervenção. Ainda considerando o total de participantes, durante o seguimento, os níveis de TNF-alfa permaneceram com diminuição significativa tanto aos 6 meses ($p < 0,001$) quanto aos 12 meses ($p < 0,001$), enquanto IL-6 permaneceu sem alteração significativa nestes períodos ($p > 0,050$). Com IL-6 o padrão se repetiu nas duas intervenções, sem alteração significativa ($p > 0,050$), conforme exposto na tabela 2.

Por último, considerando todos os participantes não encontramos correlação entre a remissão dos sintomas depressivos e as alterações nos níveis de TNF-alfa ($r = -0,10$; $p = 0,198$) e IL-6 ($r = -0,12$; $p = 0,120$) após a intervenção, assim como no seguimento aos 6 e 12 meses, tanto para TNF-alfa (6 meses: $r = -0,06$; $p = 0,541$ e 12 meses: $r = -0,10$; $p = 0,230$), quanto para IL-6 (6 meses: $r = 0,07$; $p = 0,476$ e 12 meses: $r = 0,07$; $p = 0,386$).

4. DISCUSSÃO:

Este ensaio clínico randomizado avaliou o impacto de dois modelos de psicoterapia breve na modulação de citocinas pró-inflamatórias ao longo de um ano de seguimento, além de investigar a associação de tal modulação com a redução dos sintomas depressivos. Este é o dos primeiros estudos, a nosso conhecimento, a avaliar a modulação destas citocinas ao longo de 1 ano de acompanhamento. Até então encontramos estudos que avaliam a modulação logo após o tratamento, sem avaliar o seguimento desses pacientes. Outro ponto positivo do nosso estudo é o tamanho da amostra: avaliamos 153 pacientes, amostra considerável quando comparado a outros estudos encontrados na literatura com objetivos semelhantes.

Encontramos diminuição dos sintomas depressivos, dos níveis de TNF-alfa, mas não de IL-6 após a intervenção, bem como nos 6 e 12 meses de seguimento. Não foi evidenciado associação entre a remissão dos sintomas depressivos e a modulação dos biomarcadores citados, em todas as avaliações após a intervenção.

Os resultados evidenciados com TNF-alfa, estão de acordo com estudos anteriores encontrados na literatura, que evidenciaram redução de citocinas pró-inflamatórias após tratamento psicoterápico.^{1,2,6} Há também evidencia de modulação destes biomarcadores através do tratamento medicamentoso antidepressivo^{3,17}. Outros estudos apontam que o uso de anti-inflamatórios também podem aliviar os sintomas depressivos.¹⁸ Desta forma, observamos uma intervenção no sistema imune (uso de anti-inflamatórios) levando a mudanças em sintomas relacionados ao TDM. Já os estudos que provaram a modulação dos biomarcadores através da psicoterapia, apontam que uma intervenção psicológica também pode levar a mudanças imunológicas. Assim, percebemos a conexão bidirecional entre sistema imunológico e humor depressivo, semelhante à conexão bidirecional já proposta por Dantzer e Kelley^{19, 20} entre o sistema imunológico e o sistema nervoso

central. Na mesma linha, uma metanálise realizada em 2010⁸ apontou o TNF-alfa e a IL-6 em níveis elevados nos pacientes com diagnóstico de depressão quando comparado a controles, reforçando a associação entre citocinas e TDM.

Sugere-se que o aumento de IL-6 e TNF-alfa estão envolvidos na estimulação do hormônio liberador de corticotrofina (ACTH), ativando o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e conseqüentemente aumentando os níveis de cortisol.^{1,21} Desta maneira, estas citocinas estão envolvidas na ativação do principal componente do sistema endócrino de resposta ao estresse, um fator etiológico bem conhecido na depressão.⁶ Na mesma linha, conforme evidenciado por Steptoe e colaboradores em uma metanálise²², o estresse psicológico estaria associado a uma resposta inflamatória aguda, com um aumento nos níveis de IL-6, IL-1 β , TNF- α e Proteína C-reativa (PCR). Percebemos então, que a ativação do eixo HAA, com o aumento resultante nos níveis de cortisol e a associação com a depressão foi documentada em diferentes estudos.^{23, 24, 25}

No entanto, ao avaliarmos o comportamento de IL-6 no presente estudo, não encontramos modulação após o tratamento psicoterápico. Resultado semelhante ao encontrado em outros três estudos^{26, 27, 28}. Não encontramos também, associação entre a melhora na gravidade dos sintomas e a redução dos biomarcadores avaliados, resultado semelhante a outros três estudos.^{6,29,30} Assim, a associação entre as citocinas inflamatórias e os sintomas depressivos não parece ser direta.

Uma possibilidade que podemos levantar, é que a inflamação pode não ser relevante para os sintomas psiquiátricos em todos os pacientes. Isto é, pode haver um subtipo de depressão onde a inflamação esteja envolvida na fisiopatogenia (para alguns indivíduos processos inflamatórios podem ser particularmente relevantes para o desenvolvimento da depressão), enquanto para outros indivíduos deprimidos não.³¹

Portanto, as reduções observáveis nas citocinas devido a intervenções anti-inflamatórias podem ser esperadas apenas em uma subpopulação, enquanto em outras, não.

Outra hipótese que podemos levantar, é que os marcadores de inflamação no sangue periférico podem servir como proxies para a inflamação central, mas não conseguimos medir quais os processos imunes são relevantes para causar TDM no cérebro³². Identificamos aqui uma limitação do presente estudo, pois não foi possível avaliar a inflamação direta no sistema nervoso central, não ficando claro se a inflamação periférica se tornou relevante para o desencadeamento dos sintomas depressivos.

Em nosso estudo, assim como outros já mencionados, foi levantada a hipótese da psicoterapia exercer efeito anti-inflamatório, no entanto podemos pensar na inflamação também como um moderador do tratamento. Uma metanálise recente³³ sugere que a alta inflamação de base pode prever resposta pobre ou inexistente ao tratamento farmacológico antidepressivo.

Fisiologicamente, podemos entender esse papel moderador da inflamação inclusive para intervenções psicológicas. A resposta à doença induzida pelas citocinas caracterizada por uma reação inflamatória aguda, que cursa com prostração e avolia entre outros sintomas, pode ser descrita como um estado motivacional. Pacientes com maior inflamação basal (resposta a doença) teriam menor tendência a tentar novos comportamentos inerentes a TCC, ou até mesmo menor motivação para aderir a outros tipos de tratamentos psicoterápicos³⁰. Inflamação elevada poderia neste sentido obstruir resultado do tratamento psicoterápico, o que tem sido indicado em alguns estudos.^{9, 34, 35, 36}

Além disso, outras doenças inflamatórias crônicas podem interferir na resposta ao tratamento, uma vez que podem aumentar o nível da inflamação basal. Na nossa amostra tivemos 51 pacientes com doenças crônicas auto-relatadas, que poderiam interferir negativamente no desfecho. No entanto esta variável foi coletada somente através de auto

relato, sem teste confirmatório, tornando uma variável de baixa confiabilidade. Assim, apontamos outra limitação do nosso estudo que impossibilita avaliar, com maior precisão, se os pacientes sofreram influência de outras doenças crônicas significativas com consequente aumento da inflamação basal inicial e piora na resposta a intervenção proposta.

Como limitações adicionais, apontamos que não foi possível cegar os terapeutas e os pacientes quanto ao tipo de intervenção. Além disso, e talvez mais importante para análise mais detalhada do desfecho, não tivemos grupo controle, impossibilitando assim comparar se os pacientes deprimidos estariam com níveis inflamatórios basais mais elevados em relação aos não deprimidos. Sabendo que a inflamação basal elevada é potencialmente um preditor de má resposta, esse dado nos ajudaria a ver se a ausência da modulação dos biomarcadores foi em decorrência de uma inflamação alta, se foi por termos pacientes nos quais os processos inflamatórios não eram significativos para os sintomas depressivos ou se ainda, os níveis de inflamação foram alterados devido a comorbidades clínicas que cursam com aumento da inflamação sistêmica.

O nosso resultado sugere que, se as intervenções psicoterápicas tiverem efeito direto anti-inflamatório, eles são de importância limitada para a melhora clínica nesta população estudada. Sugere ainda que outros fatores moderadores (ex: outras doença inflamatórias crônicas, idade) interfiram na inflamação basal tornando esta, também, um potencial moderador para resposta ao tratamento psicoterápico.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os autores não tem conflitos de interesse para relatar.

REFERÊNCIAS:

1. Da Silva, G.D., Wiener, C.D., Barbosa, L.P., et al. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of Psychiatric Research* 2016; 75: 57-64.
2. Dahl J., Ormstad, H., Aass, H.C., et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 45: 77-86.
3. Köhler, C.A., Freitas, T.H., Stubbs, B., et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology* 2017; 55(5): 4195-206.
4. Valkanova, V., Ebmeier, K.P. and Allan, C.L. CRP, IL-6 and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of Affective Disorders* 2013; 150 (3): 736–44.
5. Stuart, M. J. and Baune, B.T.. Chemokines and Chemokine Receptors in Mood Disorders, Schizophrenia, and Cognitive Impairment: A Systematic Review of Biomarker Studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 42: 93–115.
6. Moreira, F.P., Cardoso, T.A., Mondin, T.C., et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal Neuroimmunology* 2015; 285: 143-
7. Maes, M., Berk, M., Goehler, L., et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med.* 2012; 10: 66.
8. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010; 67(5): 446–457.
9. Lopresti A.L. Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust N Z Journal Psychiatry* 2017; 51(6): 565-82.
10. Burcusa, S.L. and Iacono, W.G. Risk for Recurrence in Depression. *Clinical Psychology Review* 2007; 27 (8): 959–85.
11. Khairova, R.A., Vieira, R.M., Du, J., et al. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(4): 561–78.
12. Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H. “The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured

Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10.” *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59: 22–33.

13. Amorim, P. “Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validação de Entrevista Breve Para Diagnóstico de Transtornos Mentais.” *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2000; 22 (3): 106–15.

14. Oliveira, M.H.G., Gorenstein, C., Neto, F.L. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2012; 34(4): 389-94

15. Beck, A.T.; Rush, A.; Shaw, B. *Terapia Cognitiva da Depressão*. Artes Médicas, 1997.

16. Luborsky, L. *Principles of psychoanalytic psychotherapy: a manual for supportive-expressive treatment*. Basic Books, 2000.

17. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:2452–9.

18. Muller N., Schwarz M.J., Dehning S., et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006; 11:680–4.

19. Dantzer R., Kelley K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2007; 21(2): 153-60.

20. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(2): 247-64.

21. Cowen, P. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br. J. Psychiatry* 2002; 180, 99-100.

22. Steptoe, A., Hamer, M., Chida, Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2007; 21: 901–12.

23. Burke, H.M., et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 846–56

24. Cubala, W.J., Landowski, J. C-reactive protein and cortisol in drug-naive patients with short-illness-duration first episode major depressive disorder: possible role of cortisol immunomodulatory action at early stage of the disease. *J. Affect. Disord.* 2014; 152-4, 534–7.

25. Matsuzaka, H., et al. Gender differences in serum testosterone and cortisol in patients with major depressive disorder compared with controls. *Int. J. Psychiatry Med.* 2013; 46: 203–221
26. Keri S., Szabo C., Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 235-43.
27. Berk, L.S., Bellinger D.L., Koenig, H.G., et al. Effects of Religious vs . Conventional Cognitive-Behavioral Therapy on Inflammatory Markers and Stress Hormones in Major Depression and Chronic Medical Illness : A Randomized Clinical Trial 2015; 18 (07): 238–59.
28. Santof, F. What makes cognitive behavior therapy work? An investigation of psychological and inflammatory processes. Dept of Clinical Neuroscience 2019; Thesis for doctoral degree
29. Gazal M., Souza L.D., Fucolo B.A., 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 Res* 2013; 209(3): 742-5.
30. Walsh, E., Eisenlohr-Moul, T. and Baer, R. “Brief Mindfulness Training Reduces Salivary IL-6 and TNF- α in Young Women with Depressive Symptomatology. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2016; 84 (10): 887–97.
31. Raison C.L., Miller A.H. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13(6): 467-75. 204.
32. Miller A.H, Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(1): 22-34.
33. Strawbridge R., Arnone D., Danese A., et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(10): 1532-43.
34. Lasselin J., Kemani M.K., Kanstrup M., et al. Low-grade inflammation may moderate the effect of behavioral treatment for chronic pain in adults. *J Behav Med* 2016; 39(5): 916-24.
35. Harley J., Luty S., Carter J., et al. Elevated C-reactive protein in depression: a predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2010; 24(4): 625-6.
36. Zahn D., Herpertz S., Albus C., et al. hs-CRP Predicts Improvement in Depression in Patients With Type 1 Diabetes and Major Depression Undergoing Depression Treatment:

Results From the Diabetes and Depression (DAD) Study. *Diabetes Care* 2016; 39(10): e171-3.

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas dos pacientes na linha de base, em cada grupo de intervenção.

Variável	TCC ¹	PDSE ²	Total	p valor
	N(%)	N(%)	N(%)	
Sexo				>0,050
Feminino	68 (89,5%)	61(79,2)	129 (84,3)	
Masculino	8 (10,5%)	16(20,8)	24 (15,7)	
Raça				>0,050
Branca	58 (76,3)	60 (77,9)	118 (77,1)	
Não branca	18 (23,7)	17 (22,1)	35 (22,9)	
Idade				>0,050
< ³ 30 anos	31 (40,8)	29 (37,7)	60 (39,2)	
≥ ⁴ 30 anos	45 (59,2)	48 (62,3)	93 (60,8)	
Escolaridade				>0,050
Até 8 anos de estudo	22 (28,9)	20 (26)	42 (27,5)	
9 anos ou mais	54 (71,1)	57 (74)	111 (72,5)	
Trabalha				>0,050
Sim	44 (57,9)	35 (45,5)	103 (67,3)	
Não	32 (42,1)	42 (54,5)	50 (32,7)	
Vive com companheiro				>0,050
Sim	43 (56,6)	39 (50,6)	82 (53,6)	
Não	33 (43,4)	38 (49,4)	71 (46,4)	
BDI*⁵	30,00 (24,00 ; 39,00)	30,50 (24,25 ; 41,00)	30,00 (24,00 ; 40,00)	>0,050

1: TCC: Terapia cognitivo comportamental

2: PDSE: Psicoterapia Dinâmica Suportivo- expressiva

3: <: Menor

4: ≥: Maior ou igual

5: BDI: Inventário de Depressão de Beck

*: Mediana (Intervalo Interquartil)

Tabela 2: Mediana e intervalo interquartil da gravidade dos sintomas depressivos e dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α na linha de base, pós intervenção e nos 6 e 12 meses de seguimento.

	TNF- α ¹ Mediana (IIQ ⁴)	<i>p</i> valor	IL-6 ² Mediana (IIQ)	<i>p</i> valor	BDI ³ Mediana (IIQ)	<i>p</i> valor
TCC⁵						
Linha de base	17,15 (12,10 ; 25,03)		18,90 (13,82 ; 30,23)		30,50 (24,25 ; 41,00)	
Pós-intervenção	15,83 (11,27 ; 22,35)	0,204	20,04 (11,05 ; 33,19)	0,408	22,00 (9,00 ; 31,00)	<0,001
6 meses	12,42 (9,53 ; 17,07)	0,006	18,93 (13,80 ; 33,19)	0,596	20,50 (7,00 ; 29,00)	<0,001
12 meses	13,24 (9,55 ; 18,45)	0,076	20,03 (13,62 ; 37,78)	0,808	18,00 (6,00 ; 32,75)	<0,001
PDSE⁶						
Linha de base	18,78 (12,93 ; 29,96)		17,24 (12,08 ; 29,22)		30,00 (24,00 ; 39,00)	
Pós-intervenção	15,76 (9,35 ; 21,57)	0,016	16,66 (10,47 ; 28,14)	0,418	24,00 (13,00 ; 34,50)	<0,001
6 meses	10,87 (7,19 ; 18,23)	<0,001	16,22 (14,16 ; 25,59)	0,869	21,00 (11,50 ; 32,00)	<0,001
12 meses	12,11 (5,93 ; 20,62)	<0,001	16,08 (13,37 ; 27,63)	0,825	16,00 (9,50 ; 30,50)	<0,001
TOTAL						
Linha de base	18,20 (12,42 ; 27,81)		18,02 (13,20 ; 29,93)		30,00 (24,00 ; 40,00)	
Pós-intervenção	15,76 (10,32 ; 21,70)	0,004	18,08 (10,60 ; 29,68)	0,252	16,00 (12,00 ; 19,50)	<0,001
6 meses	11,86 (8,91 ; 17,14)	<0,001	17,34 (13,97 ; 29,36)	0,747	17,00 (10,00 ; 22,00)	<0,001
12 meses	12,58 (8,01 ; 19,86)	<0,001	17,34 (13,50 ; 30,65)	0,823	13,00 (10,00 ; 15,50)	<0,001

1: TNF- α : Fator de necrose tumoral

2: IL-6: Interleucina-6

3: BDI: Inventário de Depressão de Beck

4: IIQ: intervalo interquartil

5: TCC: Terapia cognitivo comportamental

6: PDSE: Psicoterapia Dinâmica Suportivo- expressiva

ANEXOS

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 10 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