

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

SALLY KNEVITZ DA SILVA

**AVALIAÇÃO DE FATORES BIOPSISSOCIAIS ASSOCIADOS AO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR: A influência dos papéis sexuais e das neurotrofinas no diagnóstico e
tratamento**

Pelotas

2017

SALLY KNEVITZ DA SILVA

**AVALIAÇÃO DE FATORES BIOPSISSOCIAIS ASSOCIADOS AO
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR: A influência dos papéis sexuais e das neurotrofinas no diagnóstico e
tratamento**

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: Luciano Dias de Mattos
Souza

Pelotas
2017

Sally Knevitz da Silva

**AVALIAÇÃO DE FATORES BIOPSISSOCIAIS ASSOCIADOS
AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR: A influência dos papéis sexuais e das
neurotrofinas no diagnóstico e tratamento**

Conceito final: _____ [L]
[SEP]

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fábio Monteiro da Cunha Coelho – Universidade Federal de
Pelotas

Prof. Dr. Jean Pierre Oses – Universidade Católica de Pelotas

Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva – Universidade Católica de Pelotas

Orientador – Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza

Dedicatória

*À Nilda e Gelcy (in memoriam),
meus pais, a origem de tudo. A
razão do viver por e em amor. A
minha razão de ser e seguir...*

Agradecimentos

Ao meu orientador, Luciano, que sempre esteve disposto a caminhar do meu lado, desde a Graduação. Foram 6 anos me acompanhando, ensinando e compartilhando comigo conhecimentos e experiências. Obrigado pelo carinho e pelo otimismo com que sempre estiveste a cada orientação, me inspirando a ser e a fazer melhor. Obrigado por manter a serenidade para me guiar a cada momento em que eu parecia estar perdida. Obrigado, também, por toda a persistência ao longo da construção conjunta deste Trabalho – dúvidas sanadas, explicações e tarefas repetidas diversas vezes, cobranças necessárias, orientações em manhãs frias e chuvas de sábado – sempre respeitando meu tempo para cada etapa. Tu fazes parte não apenas desta Tese, mas da construção da minha identidade enquanto Psicóloga.

À CAPES e ao CNPq, por proporcionarem a realização de pesquisas ao longo da vida acadêmica, colaborando para a construção do meu papel profissional.

À UCPel, por proporcionar o pagamento deste curso de Doutorado, permitindo significativo amadurecimento enquanto acadêmica, pesquisadora e profissional.

Aos colegas de pesquisa, professores e exemplos de profissionais: Carolina Wiener, Gabriele Ghisleni, Jean Pierre Oses, Karen Jansen, Mariane Lopez Molina, Ricardo Azevedo Silva – obrigado por me acompanharem nesta trajetória, sempre motivando a seguir em frente. Em especial, aos professores Fábio Coelho, Jean Oses e Ricardo Silva, por acompanharem a realização deste projeto desde o Mestrado, incrementando-o com sugestões pertinentes, através de paciência e bom-humor.

À querida Li e ao mestre Osmar, porque, há anos, me apoiam com sorrisos amorosos e pacientes.

À todos os colegas, profissionais ou estagiários, que abraçaram conosco o projeto do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental, tornando verdadeiro o trabalho em equipe.

Àqueles amigos fiéis, que foram meu escudo e minha armadura, mas que também souberam identificar quando esta força era dispensável em lugar de acolher minha fragilidade.

Aos meus tios, Rosane e Dari, que me fazem lembrar, dia-a-dia, de enfrentar os obstáculos com dedicação.

Aos meus irmãos e à minha família como um todo, pelos valores éticos e cristãos que me foram passados e constituem parte de quem sou hoje. Por me ensinarem que existem sempre a fé, a esperança e o amor.

Às minhas duas pequenas, Esther e Pietra. Vocês ainda não são capazes de compreender a força desse amor puro que vivo, mas isto não diminui – em absolutamente nada – o quanto sou capaz de manter meu foco e minha direção por vocês. E Kahuana e Bárbara: obrigada por dividirem comigo esta missão tão linda de cuidar delas com amor.

RESUMO

Introdução: Pesquisas tem demonstrado que os episódios depressivos são influenciados por aspectos biológicos, psicossociais e socioculturais, que podem determinar a sintomatologia, o curso e o tratamento do transtorno depressivo. Entre os aspectos biológicos, estão as neurotrofinas, que podem ser consideradas potenciais biomarcadores para depressão. Entre os aspectos psicossociais e socioculturais, estão os papéis sexuais enquanto estrutura cognitiva de identidade que o sujeito constrói para si.

Objetivo: Esta Tese tem por objetivo desenvolver a Avaliação de Fatores Biopsicossociais associados ao diagnóstico e tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), a partir da investigação sobre a influência dos papéis sexuais e das neurotrofinas no diagnóstico e tratamento deste transtorno.

Métodos: Trata-se de dois estudos com pacientes entre 18 e 65 anos de idade, diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior atual pela entrevista *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) *Plus* e atendidos no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da cidade de Pelotas, RS. O primeiro estudo foi desenvolvido pelo método transversal, selecionando-se como participantes todos pacientes diagnosticados com TDM e que preencheram os critérios de elegibilidade para o Ensaio Clínico Randomizado, independente do modelo de tratamento psicoterapêutico para o qual foram randomizados (Psicodinâmica ou Terapia Cognitivo-Comportamental). Neste estudo, utilizou-se como medidas a verificação dos sintomas depressivos pelo *Beck Depression Inventory* (BDI)-II e a observação dos papéis sexuais através do *Bem Sex Role Inventory* (BSRI), ambos realizados no primeiro encontro do tratamento.

O segundo estudo foi desenvolvido pelo método quase-experimental, aninhado a Ensaio Clínico Randomizado para avaliar a eficácia de dois modelos de Psicoterapia para Depressão, considerando-se apenas os pacientes randomizados para o acompanhamento em Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). Neste estudo, os pacientes foram acompanhados com a mensuração dos sintomas depressivos também através do BDI-II, em 3 momentos distintos ao longo do acompanhamento psicoterapêutico (antes de iniciar, durante e após terminar). Também foram realizadas coletas de sangue para medir os níveis séricos de três neurotrofinas, as quais são fatores de crescimento e desenvolvimento neuronal que podem estar associadas à sintomatologia depressiva e ao curso do transtorno, que foram: *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), *Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) e *beta-Nerve Growth Factor* (NGF).

Resultados: No primeiro estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis séricos de NGF, os sintomas depressivos e os papéis sexuais. No segundo estudo, foi observada redução significativa da severidade dos sintomas após o término do tratamento. Não foram verificadas associações significativas entre os escores de sintomatologia depressiva pelo BDI e qualquer uma das variáveis independentes. Em relação as neurotrofinas, não foram observadas correlações significativas dos níveis séricos de BDNF e GDNF com os escores de sintomas depressivos pré-tratamento e pós-tratamento.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Research has shown that depressive episodes are influenced by biological, psychosocial and socio-cultural aspects, that can determine the symptoms, course and treatment of depressive disorder. Among the biological aspects, are the neurotrophins, which can be considered as potential biomarkers for depression. Between psychosocial and socio-cultural aspects, are the sexual roles as cognitive structure of subject identity constructs for you.

Objective: This thesis aims to develop the evaluation of Biopsychosocial Factors associated with the diagnosis and treatment of major depressive disorder (MDD), from the research on the influence of sexual roles and of neurotrophins in the diagnosis and treatment of this disorder.

Methods: Two studies with patients between 18 and 65 years old, diagnosed with major depressive disorder by current Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) Plus and met in the outpatient and research in Mental Health in the city of Pelotas, RS. The first study was developed by cross-sectional method, selecting as participants all patients diagnosed with TDM and who fulfilled the eligibility criteria for the randomized clinical trial, regardless of the model of psychotherapeutic treatment to which they were randomized (Psychodynamic or cognitive-behavioral therapy). In this study, we used as verification of depressive symptoms by the Beck Depression Inventory (BDI)-II, and the observation of sexual roles through the Right Sex Role Inventory (BSRI), both performed in the first date of treatment. The second study was developed by the quasi-experimental method, nested randomized clinical trial to evaluate the efficacy of two models of psychotherapy for Depression, considering only those patients randomized to the follow-up in therapy Cognitive-Behavioral (CBT). In this study, patients were followed-up with the measurement of depressive symptoms through the BDI-II, in 3 different times along the psychotherapeutic monitoring (before starting, during, and after finishing). Also blood collections were performed to measure serum levels of three neurotrophins, which are factors of neuronal growth and development that can be associated with depressive symptoms and the course of the disorder, which were: Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and beta-Nerve Growth Factor (NGF).

Results: In the first study, it were not observed significantly differences between NGF levels, depressive symptoms and sexual roles. For the second study, patients had a significant change of severity symptoms after the treatment. It was not verified associations between depressive scores at Beck Depression Inventory II (BDI) and any independent variable, with statistical significance. Also, no correlations were observed between BDNF and GDNF levels, neither depressive scores at BDI pre-treatment and post-treatment, but we found a tendency of having statistical significance on the NGF levels. Conclusion: BDNF, NGF and GDNF were not influenciabile by psychotherapy effects in symptomatology reduction.

Keywords: Major Depressive Disorder, Diagnostic, Treatment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 (Artigo 2):** Flowchart of sample selection process and patients losses of the Random Clinical Trial to psychotherapy models for MDD 78
- Figura 2 (Artigo 2):** Correlation between BDNF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder 81
- Figura 3 (Artigo 2):** Correlation between GDNF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder 82
- Figura 4 (Artigo 2):** Correlation between NGF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder 83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (Artigo 1): Características socioeconômicas e clínicas dos 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram tratamento com Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS	55
Tabela 2 (Artigo 1): Severidade dos sintomas depressivos de acordo com a classificação do <i>Beck Depression Inventory II</i> e diferenças de proporções entre sexo e papéis sexuais através do teste Qui-quadrado para a amostra de 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS	56
Tabela 3 (Artigo 1): Diferenças de proporções dos sintomas depressivos por gênero e papéis sexuais dos 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS	57
Tabela 4 (Artigo 1): Resultado do Qui-quadrado para verificar a associação dos sintomas depressivos (presença) com os papéis sexuais em 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram o acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS	59
Tabela 5 (Artigo 2): Characteristics of the 42 depressed patients who ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder	79
Tabela 6 (Artigo 2): Mean and Standart Desviation of depressive scores at BDI and neurotrophins levels of the 42 depressed patients who ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APESM	Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BSRI	<i>Bem Sex Role Inventory</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
GDNF	<i>Glial cell line-derived Neurotrophic Factor</i>
ITT	Intenção por tratar
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NGF	<i>beta-Nerve Growth Factor</i>
TCC	Terapia Cognitivo-comportamental
TDM	Transtorno Depressivo Maior
UCPEL	Universidade Católica de Pelotas

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	12
PROJETO.....	13
1 IDENTIFICAÇÃO.....	14
1.1 Título	14
1.2 Titulação	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 METODOLOGIA	33
6.1 Delineamento	33
6.2 Participantes	33
6.3 Procedimentos e instrumentos.....	34
6.4 Análises dos dados.....	37
6.5 Aspectos éticos	38
6.6 Cronograma	39
7 REFERÊNCIAS	40
8 ARTIGO 1	43
9 ARTIGO 2	61
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
ANEXOS	86
Anexo A: Quadro de Revisão de Literatura do Artigo 1	87
Anexo B: Quadro de Revisão de Literatura do Artigo 2	88
Anexo C: <i>Beck Depression Inventory II</i>	89
Anexo D: <i>Bem Sex Role Inventory</i>	92
Anexo E: Protocolo de tratamento para depressão	93
Anexo F: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	94
Anexo G: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	96
Anexo H: Contrato Terapêutico	98

APRESENTAÇÃO

Este trabalho tem como objetivo principal desenvolver a Avaliação de Fatores Biopsicossociais associados ao diagnóstico e tratamento do Transtorno Depressivo Maior, a partir da investigação sobre a influência dos papéis sexuais e das neurotrofinas no diagnóstico e tratamento deste transtorno. Para tanto, primeiramente é apresentado o Projeto de Pesquisa, desenvolvido não somente durante o curso de Doutorado em Saúde e Comportamento, mas desde o término da Graduação em Psicologia pela Universidade Católica de Pelotas, associado ao início do Mestrado neste mesmo Programa de Pós-graduação. O Projeto tem como função situar o leitor quanto aos objetivos gerais e específicos da pesquisa, bem como apresentar fundamentação teórica para sua realização. Cabe sinalizar que, para a realização deste Projeto e desta Pesquisa, todos os estudos foram desenvolvidos a partir dos projetos de pesquisa “Processo Terapêutico em Psicoterapias para Depressão”, coordenado pelo pesquisador Ricardo Azevedo Silva, e “Níveis de Fatores Neurotróficos e Interleucinas no tratamento psicoterapêutico”, coordenado pelo pesquisador Jean Pierre Oses.

Após, são apresentados os Artigos 1 e 2. Em seguida, é apresentada visão particular sobre o andamento do Projeto, do seu início até término. Por fim, são descritos os Anexos utilizados como referência ao longo de todo o processo.

PROJETO

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Avaliação de fatores biopsicossociais associados ao diagnóstico e tratamento do Transtorno Depressivo Maior: A influência dos papéis sexuais e neurotrofinas no diagnóstico e tratamento

1.2 Doutoranda: Sally Knevez da Silva

1.3 Orientador: Luciano Dias de Mattos Souza

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Doutorado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Psicologia da Saúde

1.7 Data: Novembro, 2017

2 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um distúrbio psiquiátrico com prevalência episódica de 4 a 20% ao longo da vida dos indivíduos na população geral¹. Sua etiologia, seu curso e a gravidade de seus sintomas são influenciados por interações biológicas, genéticas e psicossociais^{2,3}.

Quanto aos aspectos psicossociais, pesquisas relatam que os episódios depressivos são mais prevalentes entre mulheres, quando comparadas com homens^{4,5,6,7,8}. Embora alguns estudos nesta linha de pesquisa tenham observado que as diferenças sexuais na prevalência de episódios e transtorno depressivos ocorrem devido a fatores biológicos e hormonais^{9,10}, os papéis sexuais socioculturais também exercem influência sobre a apresentação dos sintomas e quadros de transtornos depressivos⁹. Tem sido identificado que a regulação de humor é diferente entre pacientes dos sexos feminino e masculino, além de apresentar diferentes associações com os papéis sexuais^{11,12}.

Não obstante, quanto aos aspectos biológicos, há hipótese de que desequilíbrios em alguns sistemas estão associados a transtornos psiquiátricos, como o TDM¹³. Entre esses desequilíbrios, estão as alterações em marcadores periféricos, como *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)¹³, e, possivelmente, em outras neurotrofinas, como *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) e *beta-Nerve Growth Factor* (NGF). Assim, a correlação do Transtorno Depressivo Maior com neurotrofinas tem sido explorada pela literatura científica, uma vez que alterações periféricas podem influenciar a sintomatologia depressiva^{3,14}.

Além disso, é crescente o interesse de pesquisadores em identificar medidas de desfecho fisiológicas e neurológicas a partir de tratamentos farmacológicos e psicoterápicos^{15,16}, com o objetivo de analisar a relevância clínica dessas mudanças¹⁶.

Tem sido constituída linha de pesquisa que permita buscar marcadores biológicos mensuráveis de transtornos psiquiátricos ou a partir de intervenções em saúde, possibilitando perspectiva de compreensão sobre o funcionamento do Sistema Nervoso Central a diversos eventos em saúde e doença. Afinal, achados neste campo possibilitariam compreender mais sobre o desenvolvimento e tratamento de sintomas psiquiátricos, bem como planejar a intervenção mais indicada.

Portanto, o objetivo deste trabalho será avaliar fatores biopsicossociais (papéis sexuais e neurotrofinas) associados ao diagnóstico e tratamento do Transtorno Depressivo Maior. Os resultados deste estudo podem auxiliar na compreensão de como se configura o quadro sintomatológico da Depressão Maior. Também pode permitir melhor compreensão das suas alterações neurobiológicas, visando, principalmente, auxílio na prática clínica. Tais achados podem contribuir para a definição de modelos de cuidado na atenção básica, bem como de intervenções farmacológicas e psicossociais que permitam prevenir e tratar o TDM.

3 OBJETIVOS

3.1 Artigo 1

3.1.1 Objetivo geral

Associar os papéis sexuais e sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior em Avaliação Psicológica no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental (APESM) em Pelotas, RS.

3.1.2 Objetivos específicos

Verificar a prevalência de cada sintoma depressivo.

Comparar a prevalência de cada sintoma depressivo entre homens e mulheres.

Comparar a prevalência de cada sintoma depressivo entre os papéis sexuais (andrógeno, feminino, indiferenciado e masculino).

3.2 Artigo 2

3.2.1 Objetivo geral

Correlacionar níveis séricos de neurotrofinas (BDNF, GDNF e NGF) e a severidade de sintomas depressivos ao longo da Terapia Cognitivo-comportamental em pacientes atendidos em Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental (APESM) em Pelotas, RS.

3.2.2 Objetivos específicos

Avaliar os sintomas depressivos ao longo do tratamento em Terapia Cognitivo-comportamental em avaliações pré-tratamento, intermediária (9^a sessão) e pós (16^a sessão).

Correlacionar os níveis séricos de BDNF, GDNF e NGF com a severidade dos sintomas depressivos ao longo do tratamento.

4 HIPÓTESES

4.1 Artigo 1

A prevalência de cada sintoma depressivo será diferente entre homens e mulheres.

A prevalência de cada sintoma depressivo será diferente entre os papéis sexuais (andrógeno, feminino, indiferenciado e masculino).

4.2 Artigo 2

Haverá redução da severidade dos sintomas depressivos ao final do tratamento.

Quanto maiores os níveis de BDNF e GDNF na avaliação pós-tratamento, maior a remissão dos sintomas depressivos.

Os níveis de NGF serão significativamente alterados ao longo do processo terapêutico em relação com a remissão dos sintomas depressivos.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Estratégia de busca e achados principais do Artigo 1

Até setembro de 2017, foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Lilacs, PePSIC, PubMed e Scielo; e em bibliotecas da Universidade Católica de Pelotas e particular, com o objetivo de identificar na literatura trabalhos que tratassem do tema desta pesquisa. Para tanto, foram utilizados os diferentes descritores na busca em bases de dados, conforme a base de dados (MeSH / DeCS):

#1) depression OR depressive disorder OR depressive disorder major OR mood disorder
AND

#2) gender identity

OR

#3) gender

OR

#4) sex

Utilizaram-se os seguintes limites: línguas inglesa, espanhola ou portuguesa. Após definidas as limitações e exclusão dos artigos não relevantes a este tema, foram identificados, até o momento, 20 artigos. A seguir, são considerados os principais resultados dos estudos identificados (conforme resumo no Anexo A), separados por tópicos conforme os desfechos do Artigo 1.

Gênero:

Diversos estudos têm mostrado que o Transtorno Depressivo apresenta manifestações diferentes entre homens e mulheres¹⁷. Existem algumas diferenças hormonais entre os gêneros que podem ser, potencialmente, responsáveis por algumas

das diferenças entre estas taxas de prevalência do transtorno. Por exemplo, o Transtorno Disfórico Pré-menstrual, a Gravidez e a Menopausa acarretam alterações hormonais que influenciam o humor da mulher e contribuem para vulnerabilidade ao quadro depressivo. De modo geral, alterações dos níveis de diferentes hormônios podem facilitar aumento na incidência dos quadros depressivos^{17,18}. No entanto, tais alterações não são a única razão para determinar se uma mulher irá experimentar o Transtorno Depressivo. Outros fatores, no âmbito biopsicossocial, podem contribuir para as diferenças das taxas de prevalência de depressão entre os gêneros, tais como hábitos e distúrbios alimentares, dependência de álcool ou sintomas de ansiedade¹⁷.

Em relação aos homens, estudo de revisão aponta que podem apresentar, em alguns contextos, prevalências de depressão parecidas com aquelas referentes às mulheres. No entanto, isto nem sempre é verificado nas pesquisas porque os homens, em comparação às mulheres, não procuram tanto a ajuda profissional para lidar com estas questões. Eles apresentam tendência a experimentar sintomas depressivos de modo diferente das mulheres. Entre estes sintomas, podemos incluir: comportamentos impulsivos (imprudentes), comportamentos abusivos. No entanto, de acordo com os papéis sexuais e as questões sociais, como veremos a seguir, os homens e a população em geral podem ter dificuldades em identificar tais comportamentos como sintomas depressivos¹⁷. Corroborando com isto, estão os achados de pesquisa em que observou-se que as pessoas são menos propensas a dizer que um homem está deprimido, mesmo quando os sintomas que ele apresenta são os mesmos apresentados por mulheres deprimidas¹⁹.

Em estudo com adultos de 25 a 75 anos de idade, verificou-se que tensão crônica, senso ou percepção de baixa maestria e enfrentamento ruminativo foram sintomas mais comuns em mulheres do que em homens²⁰. Em outra pesquisa utilizando

o Questionário de Enfrentamento para Depressão com pacientes deprimidos, observou-se que as mulheres relatavam em maiores proporções sintomas como choro, irritabilidade, culpa a si mesmas quando pressionadas (autocrítica) e alterações de apetite, enquanto os homens apresentavam mais isolamento social e engajamento em comportamentos sexuais²¹.

Já em pesquisa utilizando o *Beck Depression Inventory*, observou-se que homens e mulheres apresentavam intensidades semelhantes do episódio depressivo, embora suas expressões de sintomas fossem significativamente diferentes²². Os homens deprimidos apresentaram dificuldade para chorar, retraimento social, sentimentos de fracasso, perda de peso e perturbações do sono. Já as mulheres deprimidas relataram maiores índices de indecisão e baixa autoestima. Em outro estudo, sugeriu-se que pacientes homens apresentam mais desconforto somático e distúrbio cognitivo (como dificuldades de memória e concentração; prejuízos no padrão de sono), em comparação a pacientes mulheres²³. Parece haver uma intolerância quanto à depressão masculina, enquanto resultado do processo de socialização e aderência de um papel do gênero masculino que incentiva a realização de comportamentos ativos dos homens, ao invés de considerar a possibilidade de comportamentos masculinos introspectivos e passivos¹⁷.

Estas diferenças na manifestação dos sintomas depressivos entre homens e mulheres, assim como as aquelas entre seus padrões comportamentais e cognitivos quando deprimidos, podem refletir a socialização de diferentes experiências devido ao gênero, mas não necessariamente diferenças de gênero em si²⁴. Outros autores corroboram com esta ideia, apontando que, do aspecto social, pode ser mais aceitável que mulheres expressem seus sintomas depressivos, em comparação aos homens²⁵. Além disso, pode ser socialmente inaceitável que os homens expressem alguns sintomas depressivos, em comparação com determinados padrões comportamentais e cognitivos

que são considerados admissíveis. A partir destas considerações, podem ser percebidas diferenças significativas na sintomatologia e no enfrentamento do Transtorno Depressivo de acordo com o gênero.

Papéis sexuais:

Papéis sexuais são as diferenças entre os sexos feminino e masculino, considerando não apenas características fisiológicas, mas também psicológicas²⁶. Assim, são características duradouras ao longo da vida, diferentes da aparência e dos comportamentos masculinos e femininos, os quais podem mudar ao longo da vida dos sujeitos²⁷.

Entende-se que homens e mulheres, ao longo da vida, constroem estruturas cognitivas que determinam diferentes significados para masculinidade e feminilidade. Na Teoria do Esquema de Gênero, isto é tipificado como esquemático²⁶. Os sujeitos, então, com mais características masculinas ou femininas, tendem a rejeitar significativamente qualquer comportamento que, de acordo com suas estruturas cognitivas, está enquadrado como inadequado aos seus sexos^{28,29}. No entanto, apesar disso, um indivíduo pode ter, ao mesmo tempo, características de masculinidade e feminilidade, pois uma categoria não é excludente da outra²⁸.

Cada uma das dimensões de feminilidade e masculinidade inclui os aspectos de aparência, comportamento, interesse e personalidade, que configuram os aspectos de papel sexual. A partir disso, é atribuída ao sujeito masculino uma instrumentalidade (exigência de ter autoafirmação; ser assertivo, dominante, independente e líder, por exemplo). Ao sujeito feminino, por sua vez, é atribuída uma expressividade (exigência de ser simpático, submisso e demonstrar carinho, por exemplo)^{30,31,32,33,34,35}. Assim,

estabelece-se uma relação entre os quesitos instrumentalidade e expressividade na divisão e configuração dos papéis sexuais: do homem são esperadas qualidades orientadas ao êxito e da mulher, qualidades emocionais e orientadas para o contato interpessoal (que permitiria desempenho eficaz do seu papel doméstico no contexto familiar)^{32,33,34,35}.

Além disso, existem sujeitos que não são tipificados como esquemáticos. Estes, por sua vez, podem ser andrógenos ou indiferenciados³⁶. Eles apresentam orientações fracas ou tendências cruzadas de papel sexual³⁷. Assim sendo, são considerados indivíduos andrógenos aqueles que apresentam os escores “feminino” e “masculino” acima das medianas da amostra. Por sua vez, os indiferenciados são aqueles que apresentam esses dois escores abaixo das medianas da amostra. No caso específico de pessoas com papel sexual de androgenia, são adotadas respostas mais interativas, em que as características masculinas ou femininas são mobilizadas e acionadas conforme a necessidade de cada situação vivenciada³⁶.

Em pesquisa avaliando a Escala de Depressão de Estudos Epidemiológicos, foi apontado que pessoas de diferentes gêneros, orientações sexuais e papéis sexuais manifestam os sintomas depressivos de modos diferentes³⁸. No que diz respeito aos papéis sexuais, em pesquisa realizada com adultos, a androgenia foi associada a melhores níveis de saúde mental³⁹. Além disso, observou-se que as características femininas estiveram associadas a menor prevalência de sintomas depressivos, independentemente do nível educacional. Homens com características femininas e maior escolaridade apresentaram menos sintomas depressivos, enquanto masculinidade esteve associada a menor prevalência de sintomas depressivos para os homens com menor escolaridade⁴⁰.

Uma das ferramentas utilizadas para avaliar os papéis sexuais é o *Bem Sex Role Inventory* (BSRI), desenvolvido por Sandra Bem em 1974⁴¹. Este questionário foi desenvolvido a partir da concepção de que as pessoas internalizam normas e comportamentos socialmente desejáveis. A partir desta internalização, homens e mulheres passam a operar com condutas diferentes. Tal concepção estava influenciada pela emergência, na época, da Psicologia Cognitiva e das teorias de Processamento da Informação⁴².

É um instrumento constituído por duas subescalas, uma para avaliar características de feminilidade e outra para avaliar masculinidade. Atualmente, esses papéis são considerados em visão bidimensional: indivíduos com pontuação elevada (acima da mediana) em ambas escalas são definidos como andrógenos, enquanto aqueles com pontuação baixa (abaixo da mediana) em ambas escalas são definidos como indiferenciados. Para a tipificação de indivíduos esquemáticos, são considerados femininos aqueles com alta feminilidade e baixa masculinidade, assim como são considerados masculinos os indivíduos que apresentam alta masculinidade e baixa feminilidade^{41,42}.

Dentre as características femininas estão, por exemplo, compaixão e ternura. Dentre as características masculinas, encontram-se, por exemplo, assertividade e capacidade de liderança. Já entre características consideradas neutras estão, por exemplo, capacidade de ser adaptável e convencional⁴¹.

Ainda sobre o instrumento BSRI, alguns autores⁴³ argumentam que a escala de masculinidade pode ser considerada uma medida de instrumentalidade, assim como a escala de feminilidade pode ser uma medida de expressividade. Portanto, essas escalas poderiam permitir a predição de alguns comportamentos (instrumentais e expressivos).

Além disso, em revisão de literatura, já foi apontado que a escala de masculinidade apresenta associação positiva com a maioria dos comportamentos do domínio instrumental de androgenia⁴⁵. Da mesma forma, a escala de feminilidade está associada positivamente com a maioria dos comportamentos do domínio expressivo⁴⁵.

De acordo com este modelo construído por Bem, as pessoas com melhor ajustamento seriam aquelas não-esquemáticas, consideradas andrógenas. Esta classificação é gerada a partir de equilíbrio entre os valores de feminilidade e masculinidade na escala. Portanto, tais pessoas seriam mais flexíveis quanto aos seus conceitos, às suas normas e aos seus comportamentos; o que, como consequência, permitiria mais saúde psicológica^{42,46}.

Além disso, quanto à influência dos papéis sexuais sobre a expressão de sentimentos, homens, em contexto sociocultural, são exigidos sobre controlar a expressão de suas emoções (inclusive as negativas, como medo). Já as mulheres, também considerando-se o contexto sociocultural, têm apoio para expressar sentimentos como medo e sofrimento⁴⁵. Portanto, ao que indicam as observações, quando os homens são confrontados com sentimentos desagradáveis, devem preservar uma imagem de invulnerabilidade e controle, enquanto as mulheres podem comunicar sua aflição para outras pessoas e mostrar relativa impotência ao lidar com a situação de conflito⁴⁵.

5.2 Estratégia de busca e achados principais do artigo 2

Até setembro de 2017, foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Lilacs, PePSIC, PubMed e Scielo; e em bibliotecas da Universidade Católica de Pelotas e particular, com o objetivo de identificar na literatura trabalhos que tratassem do tema desta pesquisa. Para tanto, foram utilizados os diferentes descritores na busca em bases de dados, conforme a base de dados (MeSH / DeCS):

#1) depression OR depressive disorder OR depressive disorder major OR mood disorder
AND

#2) bdnf OR brain-derived neurotrophic factor OR brain-derived neurotrophic factor^a,
human

OR brain-derived neurotrophic factor precursor^a

OR

#3) ngf OR nerve growth factor OR receptors, nerve growth factor OR nerve growth
factors OR beta nerve growth factor OR pro-nerve growth factor, human OR brain
injury-derived neurotrophic peptide^a OR neurotrophin 3^a

OR

#4) gdnf OR gdnf growth factor OR gdnf protein, human^a OR gdnf protein, mouse^a OR
gdnf protein, rat^a OR gdnf protein, zebrafish^a

OR

#5) neurotrophic factor OR neurotrophin^b

AND

#6) cognitive psychotherapy OR therapy, cognitive OR cognitive behavioral therapy
OR therapy, cognitive behavioral

^aconceito suplementar utilizado para tornar a busca mais sensível

Utilizaram-se os seguintes limites: línguas inglesa, espanhola ou portuguesa; artigo publicados de 2010 até a data de elaboração projeto. Após definidas as limitações e exclusão dos artigos não relevantes a este tema, foram identificados, até o momento, 12 artigos e 04 livros. A seguir, são considerados os principais resultados dos estudos identificados (conforme resumo no Anexo B), separados por tópicos conforme os desfechos do Artigo 2.

Neurotrofinas:

Neurotrofinas são fatores de crescimento com influência sobre a formação e plasticidade das redes neuronais. Inicialmente, são sintetizadas por proteínas precursoras a nível intra e extracelular, para serem secretadas posteriormente em forma ativa. Sua atuação em processos de morte neuronal, neurogênese, controle da liberação de neurotransmissores ou indução de neuropeptídeos estaria associada com doenças psiquiátricas⁴⁷. Em relação ao Transtorno Depressivo Maior, as neurotrofinas podem modular seu impacto na vida do paciente e, inclusive, sua resposta, em diferentes níveis, ao tratamento psiquiátrico com antidepressivos. A regulação de sua síntese, secreção e sinalização determina o resultado de sua atuação⁴⁸. Em estudo de revisão sistemática, foi identificada influência das neurotrofinas sobre alterações sinápticas e de plasticidade em pacientes com Transtorno Depressivo Maior³.

Muitas pesquisas tem sido realizadas para averiguar a relação do BDNF com a depressão. Nos mamíferos, é responsável por regular o crescimento axonal e a plasticidade sináptica nas redes neuronais envolvidas em comportamentos depressivos⁴⁹. A proteína precursora do BDNF pode atuar mediando a programação de morte neuronal, diminuindo a complexidade e densidade dos dendritos em neurônios, por exemplo, do hipocampo⁴⁷. A longo prazo, estas alterações podem induzir à depressão na transmissão sináptica. O BDNF maduro, por sua vez, pode promover sobrevivência e diferenciação neuronais, aumentando os ramos axonais e dos dendritos e estabilizando as sinapses. Devido a estes papéis essenciais desempenhados pelo BDNF, ele tem sido estudado como possível fator associado ao TDM⁴⁷, sendo a neurotrofina mais investigada na última década.

Além disso, o BDNF tem sido associado com o estresse. Esta relação é importante porque fatores estressantes, de modo geral, estão entre as causas

psicossociais já descrita para o TDM⁴⁷. Neste contexto, o estresse reduz a expressão do BDNF no hipocampo e pode ter papel na adaptação de redes neuronais responsáveis por diferentes aspectos da regulação do humor⁴⁷.

Alguns estudos encontraram que os níveis séricos de BDNF estavam reduzidos em pacientes com TDM sem tratamento, apresentando correlação negativa com a severidade dos sintomas². Em pesquisa de intervenção, não foi verificada diferença entre os grupos de pacientes tratados com medicação antidepressiva durante 8 ou 3 semanas, respectivamente para as amostras, quanto aos níveis de BDNF. Para a menor amostra estudada (10 pacientes e 10 controles), não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de BDNF quanto ao pré e pós tratamento, bem como quanto aos controles. Contudo, na outra amostra, houve aumento significativo dos níveis de BDNF em pacientes que apresentaram melhora da sintomatologia depressiva após o tratamento, tanto quando comparados com o *baseline*, quanto com os controles, indicando o possível papel desta neurotrofina no transtorno depressivo em seu curso (pré e pós-tratamento)².

Não obstante, em estudo de revisão de literatura, foi apontado que concentrações reduzidas de BDNF foram encontradas em níveis séricos e plasmáticos de pacientes deprimidos (comparados com saudáveis) e de pacientes deprimidos que tentaram suicídio (comparados com pacientes deprimidos sem esta característica), sendo que esta redução foi desfeita com tratamento antidepressivo⁴⁸. Estudo de revisão corrobora com este achado, apontando que os níveis de BDNF seriam reduzidos em pacientes deprimidos e aumentariam novamente a partir do tratamento com medicações antidepressivas⁴⁷.

Contudo, em outro estudo, não foram observadas diferenças nos níveis de BDNF comparados entre pacientes deprimidos antes do tratamento e controles saudáveis. Entre

os pacientes que apresentaram remissão de sintomas após 28 dias com tratamento psiquiátrico, aqueles que usaram Mirtazapina apresentaram aumento nos níveis de BDNF, mas o mesmo não foi observado para pacientes que usaram Venlafaxina⁵⁰.

O NGF é um fator neurotrófico estruturalmente relacionado ao BDNF. Sua sinalização é ampla e desempenha papel importante no desenvolvimento e na preservação dos sistemas sensorial e simpático⁵¹.

O fator *beta-Nerve Growth Factor*, por sua vez, exerce importante papel sobre a homeostase do sistema neuro-endócrino-imunológico. Além disso, é influenciado por aumento na atividade do eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal⁵². Estudos mostraram que seus níveis podem ser reduzidos, ainda, por influência de mudanças na serotonina e elevados pela norepinefrina e acetilcolina. Contudo, em estudo, verificou-se que pacientes tratados com Paroxetina ou Amitriptilina não apresentaram alterações nos níveis de NGF⁵². Não obstante, os níveis de NGF são incrementados como resposta ao estresse agudo, embora, eventos estressores repetidos possam resultar em uma redução nesses níveis. No entanto, são contraditórios os dados quanto às alterações desta neurotrofina no transtorno depressivo. Afinal, em outro estudo clínico, observou-se que os níveis de NGF estavam elevados em pacientes mais velhos expostos a estresse crônico, achado que não corrobora com a hipótese de que em situação crônica os níveis reduziriam significativamente⁵².

Além disso, em estudo com 30 pacientes deprimidos sem comorbidades clínicas consideradas relevantes ou psiquiátricas, foi estudado o efeito do tratamento medicamentoso sobre os níveis de NGF, durante 12 semanas. Antes de iniciar a intervenção farmacológica, os pacientes deprimidos apresentavam níveis reduzidos de NGF quando comparados com o grupo controle e esta diferença foi estatisticamente significativa. Ao longo de 12 semanas de tratamento, os níveis de NGF apresentaram

uma redução significativa e acompanharam resposta sintomatológica depressiva. Verificou-se que os pacientes deprimidos que responderam precocemente ao tratamento farmacológico (em 6 semanas) e o interromperam por esta razão, tinham níveis de NGF significativamente menores no início da intervenção quando comparados com 32 pacientes controles. Na semana 6, não houve diferença nos níveis de NGF entre os pacientes que já haviam respondido ao tratamento e aqueles que continuariam com a medicação⁵². A partir disso, observa-se que as pesquisas na literatura científica quanto aos níveis de NGF em pacientes deprimidos apresentam lacunas.

O GDNF, por sua vez, influencia a manutenção das células da glia e neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos, regulando, também, percursos noradrenérgicos e gabaérgicos⁴⁹. Especificamente, este fator é responsável por promover a absorção da dopamina e a sobrevivência e diferenciação morfológica dos neurônios⁵¹. Tal fato, potencialmente influencia a manifestação dos sintomas clínicos do TDM. Pesquisas mostraram que seus níveis estiveram reduzidos em pacientes com transtorno depressivo no sangue periférico⁴⁹.

Em estudo com pacientes unipolares e bipolares em remissão parcial do episódio de alteração de humor, sem tratamento, observou-se que os níveis de GDNF estavam significativamente reduzidos, quando comparados com controles saudáveis⁵³. Cabe observar que apesar da remissão parcial, esses sujeitos ainda apresentavam sintomatologia depressiva.

Foi realizado estudo de acompanhamento com 76 pacientes deprimidos, de 20 a 65 anos de idade, comparados com 50 controles saudáveis com idade e gênero pareados. Os pacientes fizeram uso de antidepressivo durante, no mínimo, 4 semanas e, no máximo, 8 semanas, de acordo com sua resposta sintomatológica neste período. Corroborando com os achados anteriores, verificou-se que os pacientes com redução de

sintomatologia depressiva apresentaram aumento nos níveis séricos de GDNF, quando comparados com os controles. Do *baseline* até o término do tratamento, houve diferença estatisticamente significativa tanto no aumento dos níveis de GDNF, como na redução de sintomatologia depressiva. No entanto, quando os pacientes com transtorno depressivo foram comparados com o grupo controle após o tratamento, não foi verificada diferença significativa quanto aos níveis de GDNF⁵⁴. A partir disso, infere-se que o aumento dos níveis de GDNF é diretamente proporcional à remissão de sintomas depressivos.

Terapia Cognitivo-Comportamental:

A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) tem sido apontada por diversos pesquisadores como significativamente eficaz para pacientes deprimidos⁵⁵. É um tratamento psicoterápico, embasado em mudanças comportamentais a partir de aspectos cognitivos. Embora sua associação com alterações no sistema imunológico já tenha sido estudada, o conhecimento sobre os processos biológicos envolvidos nos efeitos deste tratamento ainda é extremamente restrito^{56,57}.

A TCC objetiva intervir nos níveis cognitivo, afetivo e comportamental do sujeito. Alterar crenças depressivas (disfuncionais) pode mudar, simultaneamente, o humor característico do TDM, o comportamento sintomatológico e, possivelmente, aspectos bioquímicos, compreendendo todos estes como importantes componentes dos quadros depressivos⁵⁵.

Em estudo de revisão sistemática, foi apontado que o tratamento com antidepressivos e Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) apresenta eficácia entre 60 e 80% dos casos⁵⁸. Corroborando com isto, pesquisas têm apontado que a Terapia Cognitiva apresenta eficácia equivalente a antidepressivos e, quando na modalidade

Cognitivo-Comportamental, pode apresentar eficácia superior a placebo ou outras psicoterapias⁵⁸. Portanto, a TCC nos transtornos depressivos apresenta evidências consistentes e pode ser considerada padrão-ouro de tratamento. Por tais razões, espera-se que a TCC apresente um efeito de remissão de sintomas depressivos ao final do processo terapêutico.

Além disso, especificar se ocorrem mudanças neuroquímicas em associação com o tratamento psicológico eficaz é de grande importância. Afinal, os processos mentais influenciam a plasticidade cerebral em níveis diversos, e os processos neurais estão envolvidos com outros processos fisiológicos¹⁵. Não obstante, informações biológicas e do metabolismo cerebral pré-tratamento e pós tratamento podem auxiliar na decisão do tratamento indicado sendo possíveis medidas de resultado que não apresentam as limitações das medidas de auto-relato¹⁶. Para tanto, a Terapia Cognitivo-Comportamental tem se mostrado útil ao integrar os campos da intervenção em saúde mental e da neurociência, pois suas intervenções estão vinculadas a suporte de pesquisa experimental e empírico¹⁵.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento

O primeiro artigo foi constituído por estudo transversal no APESM, na primeira sessão de tratamento.

O segundo artigo foi realizado a partir de estudo quase-experimental de intervenção em TCC aninhado a ensaio clínico randomizado que avalia a eficácia de tratamentos psicossociais para TDM.

6.2 Participantes

Os participantes deste estudo foram indivíduos que procuraram o serviço APESM e preencheram os critérios de inclusão, conforme descrito no tópico seguinte. A amostra dos artigos foi obtida por conveniência.

6.2.1 Critérios de inclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão para ambos os artigos: ter entre 18 e 60 anos; concluir a avaliação de entrada no APESM, ser diagnosticado com episódio atual de TDM através da entrevista MINI Plus, não apresentar risco de suicídio moderado ou grave, não apresentar abuso ou dependência de substância ilícitas e aceitar realizar a coleta de sangue.

Além destes critérios, para o primeiro artigo foram considerados; estar presente na primeira sessão; preencher os questionários de sintomas depressivos e de papéis sexuais.

Para o segundo artigo, foram considerados: ser randomizado para o modelo de tratamento em TCC; manter-se durante o acompanhamento, sem abandono ou presença de critério de exclusão (risco de suicídio com plano atual).

6.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão, para ambos os artigos: incapacidade de compreender os instrumentos (na etapa de entrevista diagnóstica); presença de sintomas psicóticos; ter feito uso de qualquer medicação com efeito antidepressivo nos últimos 3 meses.

6.3 Procedimentos e Instrumentos

6.3.1 Desfecho primário

Artigo 1

A. Sintomas depressivos: os pacientes responderam ao questionário *Beck Depression Inventory (BDI)-II* nos encontros em que foi realizada coleta de sangue (vide Anexo C com descrição do questionário completo). A interpretação final dos escores permite classificar os sintomas depressivos do paciente em: mínimo/sem depressão; depressão leve; depressão moderada e depressão grave⁶⁰. Cada sintoma foi considerado presente se a opção de resposta assinalada tenha sido 1 ou mais.

Artigo 2

A. Neurotrofinas: a coleta de sangue (15 ml) foi por punção venosa realizada por um técnico devidamente treinado nos 1º, 10º e 16º encontros. Para as análises bioquímicas da amostra, os marcadores periféricos de interesse (BDNF, NGF, GDNF) serão dosados com os kits comerciais (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA). Será utilizado o método de ELISA, em leitor de microplacas (Molecular Devices, Spectra Max 190), com anticorpo marcado com streptavidina-HRP para cada neurotrofina. No ensaio bioquímico, as amostras serão codificadas e feitas em triplicatas para evitar resultados errôneos. A pessoa responsável pelas análises bioquímicas será duplo-cego para as amostras, para evitar possíveis manipulações dos resultados.

Estima-se que seja os encontros sejam semanais, totalizando, aproximadamente, 4 meses de acompanhamento. As informações do material biológico coletado no 10º encontro serão utilizadas apenas para os casos que não completarem o tratamento até o final (avaliação do 16º encontro) em análise por intenção de tratar (ITT).

B. Sintomas depressivos: os pacientes responderam ao questionário *Beck Depression Inventory (BDI)-II*⁶⁰ nos encontros em que foi realizada coleta de sangue. A interpretação final dos escores permite classificar os sintomas depressivos do paciente em: mínimo/sem depressão; depressão leve; depressão moderada e depressão grave.

6.3.2 Desfecho secundário

Artigo 1

A. Papéis sexuais: para sua investigação, no encontro em que foi realizada a primeira sessão do tratamento em TCC, os pacientes responderam ao questionário autoaplicável *Bem Sex Role Inventory (BSRI)*⁶¹. Neste questionário, pede-se que o paciente ou sujeito de pesquisa descreva a si mesmo, a partir de suas respostas sobre 60 características de personalidade⁴¹ (vide Anexo D com descrição do questionário completo). Cada característica está apresentada em escala do tipo *likert*, em que 1 significa “discordo” e 7 significa “concordo”. Essas características foram classificadas como femininas, masculinas ou neutras a partir do que era mais desejável na sociedade norte-americana na época em que o instrumento foi construído. A partir dos escores de dos itens masculinos e femininos são destacadas as medianas destas observações e classificado o papel sexual do participante. Diferentemente de outros questionários nesta linha de investigação, o BSRI classifica os resultados em quatro categorias (conforme descrito previamente no tópico Revisão de Literatura referente ao Artigo 1): pessoa andrógena (taxas elevadas nas dimensões de feminilidade e masculinidade); pessoa indiferenciada (taxas baixas nas dimensões de feminilidade e masculinidade); pessoa feminina (taxas

elevadas apenas na dimensão feminilidade); pessoa masculina (taxas elevadas apenas na dimensão masculinidade)⁴¹.

Artigo 2

A. Relação dos desfechos primários nos tempos pré-tratamento e pós- tratamento.

Ambos os artigos

Como variáveis de desfecho secundário em ambos artigos foram avaliadas: sexo (masculino/feminino: categórica dicotômica), idade (numérica discreta), risco de suicídio (sim/não: categórica dicotômica), comorbidades psiquiátricas (sim/não: categórica dicotômica).

6.3.3 Logística da coleta de dados

Durante a avaliação psicológica, independentemente dos diagnósticos realizados (se algum deles era critério de exclusão), os pacientes foram convidados para realizar a coleta de sangue. Após o diagnóstico de TDM na entrevista de avaliação, pela M.I.N.I. Plus⁶², os pacientes foram randomizados quanto ao tratamento (Psicodinâmica ou TCC) e para o terapeuta. As variáveis de desfecho secundário foram coletadas na etapa da avaliação, exceto o risco de suicídio, verificado ao longo de todo o processo. No primeiro contato agendado por cada terapeuta para conhecer cada paciente, foi assinado o Contrato Terapêutico em duas vias e, após o consentimento do paciente, foi realizada a coleta de sangue e aplicada a escala Beck de sintomas depressivos e o BSRI de papéis sexuais. Até esta etapa da coleta de dados, as informações verificadas configuram os desfechos do Artigo 1. As sessões de terapia começaram no próximo encontro. No 10º encontro (equivalente a 9ª sessão), foi realizada outra coleta de sangue e reaplicado o questionário de sintomas depressivos. Após o término do tratamento psicoterapêutico (aproximadamente, 4 meses após o primeiro encontro), foi agendado encontro para que o paciente realizasse a última dosagem de sangue e respondesse novamente a escala

para verificar possível mudança sintomatológica. As coletas de sangue das etapas de avaliação psicológica e tratamento com psicoterapia já estão sendo processadas por responsáveis cegos. Os demais dados coletados também estão sendo processados.

6.3.4 Intervenção

Os participantes do segundo artigo receberão intervenção de acordo com o modelo de tratamento para depressão proposto por Aaron Beck, em 14 sessões de Terapia Cognitivo-Comportamental⁶³. Este protocolo propõe sessões iniciais de psicoeducação ao paciente sobre o TDM (e, quando for o caso, sobre comorbidades relevantes que ele apresente) e o modelo da intervenção; sessões intermediárias com técnicas cognitivas e/ou comportamentais, conforme características do paciente; e sessões finais para considerar os ganhos terapêuticos alcançados e preparar o paciente para prevenção de recaída da sintomatologia⁶³ (conforme descrito no Anexo E).

6.4 Análises de dados

A aplicação do questionário foi realizada em tablet PC, reduzindo as chances de erro de preenchimento e de perda de dados. Após, foram armazenadas cópias de segurança dos questionários. Para interpretar os dados, está sendo utilizado o aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7. Para o tratamento estatístico, será utilizado o programa SPSS 10.0. A análise inicial terá como objetivo obter frequências das variáveis independentes, a fim de caracterizar as amostras dos estudos.

Para o primeiro artigo, será feita análise de significância estatística para verificar diferenças dos sintomas depressivos de acordo com os papéis sexuais. Para tanto, será utilizado o teste de Bonferroni, após a análise bivariada. Aqueles sintomas depressivos que apresentarem associação com $p\text{-valor} < 0.200$ com papéis sexuais serão considerados em Regressão de Poisson.

Para o segundo artigo, será feita análise de significância estatística para verificar diferenças da redução de sintomatologia depressiva com as alterações entre os níveis séricos das neurotrofinas estudadas entre os momentos de intervenção através do teste de correlação de Pearson ou Spearman, conforme a distribuição dos dados. O teste de correlação será realizado com as medidas de pré-tratamento e pós-tratamento dos pacientes que concluírem a intervenção psicoterapêutica, incluindo análise por Intenção de Tratar conforme as possibilidades de informação (vide seção desfecho). De acordo com os resultados, é possível que seja necessário a utilização de Regressão Linear para atingir os objetivos do estudo.

6.5 Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa respeitou os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10 de outubro de 1996 e foi submetido à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, obtendo aprovação sob protocolo 02855312.6.0000.5339. Os documentos que comprovam o cumprimento das questões éticas desta pesquisa podem ser conferidos nos Anexos F, G e H.

6.5.1 Riscos

Os pacientes estão submetidos a riscos consequentes da coleta de sangue, como hematoma ou flebite, por exemplo. No entanto, no caso de qualquer complicação ocasionada pela coleta de sangue, o participante receberá atendimento pela equipe de pesquisa e será encaminhado para o ambulatório do Campus da Saúde da UCPel.

6.5.2 Benefícios

Os pacientes estão tendo a oportunidade de realizar Avaliação Psicológica e tratamento com Psicoterapia gratuitos. Além disso, serão encaminhados para os devidos

serviços de saúde mental de Pelotas quando detectada necessidade tanto pela presença de risco de suicídio moderado a grave com plano atual em qualquer momento dos estudos, quanto pela presença de sintomas depressivos ao término do tratamento psicoterápico.

6.6 Cronograma

Atividades	2016		2017	
	01	02	01	02
Processamento dos dados	X			
Revisão de literatura	X	X	X	X
Elaboração do Projeto	X	X	X	
Qualificação do Projeto				X
Análise dos dados	X	X		
Redação dos artigos		X	X	X
Submissão dos artigos		X	X	X
Defesa da Tese				X

7 REFERÊNCIAS

1. BAKISH D. New standard of depression treatment: remission and full recovery. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001; 62(26):5-9.
2. RISTEVSKA-DIMITROVSKA G et al. Different serum BDNF levels in depression: results from BDNF studies in Fyr Macedonia and Bulgaria. *Psychiatria Danubina*, 2013; 25(2):123-27.
3. VILLANUEVA R. *Neurobiology of Major Depressive Disorder*. Hindawi Publishing Corporation Neural Plasticity, 2013, 1-7.
4. LEE C. (2002). *The psychology of men's health*. Buckingham: Open University Press.
5. ANDRADE L et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*, 2003; 12:3–21.
6. OQUENDO MA, LIZARDI D, GREENWALD S, WEISSMAN MM, MANN JJ. Rates of lifetime suicide attempt and rates of lifetime major depression in different ethnic groups in the United States. *Acta Psychiatr Scand*, 2004; 110:446-451.
7. PATTEN SB et al. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. *Canadian journal of psychiatry*, 2005; 60:23-30.
8. SILVA MT, GALVAO TF, MARTINS SS, PEREIRA MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2014; 36:262-270.
9. JUSTO LP, CALIL HM. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres? *Rev Psiq Clin*, 2006; 33(2): 74-79.
10. KESSLER RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 2003; 74(1):5-13.
11. LI CE, DIGIUSEPPE R, FROH J. The roles of sex, gender, and coping in adolescent depression. *Adolescence*, 2006; 41:409-415.
12. SACHS-ERICSSON N, CIARLO JA. Gender, Social Roles, and Mental Health: An Epidemiological Perspective. *Sex Roles*, 2000; 43:22.
13. MAGALHÃES P, FRIES G, KAPCZINSKI F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2012; 39(2):60-67.
14. GÉRAL C, ANGELOVA A, LESIEUR S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmaceutics*, 2013; 5:127-167.
15. RANGÉ B e cols. *Psicoterapias cognitivo-comportamentais: um diálogo com a psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2011.
16. LAMBERT M. (2013). *Handbook of psychotherapy and behavior change*.
17. EMERSON EA. (1985). *Gender, sex roles and the depressive experience*. Theses Digitization Project. 239. Disponível em <http://scholarworks.lib.csusb.edu/etd-project/239>
18. SOARES CN, COHEN LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2001; 119(2):78-83.
19. SWAMI V. Mental Health Literacy of Depression: Gender Differences and Attitudinal Antecedents in a Representative British Sample Viren Swami. *PLoS ONE*, 2012; 7(11).
20. NOLEN-HOEKSEMA S, LARSON J, GRAYSON C. Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1999; 77(5): 1061-1072.

21. KLEINKE C, STANESKI R, & MASON J. Sex differences in coping with depression. *Sex Roles*, 1982; 8:8.
22. HAMMEN C, PADESKY C. (1977); Sex differences in the expression of depressive responses on the Beck depression inventory. *Journal of Abnormal Psychology*, 1977; 86(6):609-614.
23. WARREN L. (1983). Male intolerance of depression: A review with implications for psychotherapy. Paper: California State University, San Bernardino.
24. FUNABIKI D, BOLOGNA NC, PEPPING M, FITZGERALD KC. Revisiting sex differences in the expression of depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 1980; 89(2):194-202.
25. HAMMEN C, PETERS S. Differential responses to male and female depressive relations. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1977; 45:994-1007.
26. BARROS MC, NATIVIDADE JC, HUTZ CS. Construção e validação de uma medida de papéis de gênero. *Avaliação Psicológica*, 2013, 12(3), pp. 317-324
27. CONSTANTINOPLA A. Masculinity-femininity: an exception to a famous dictum? *Psychological Bulletin*, 1973; 80(5):389-407
28. BEM S. Gender schema theory: a cognitive account of sex typing. *Psychological Review*, 1981; 88(4):354-364
29. SEBASTIÁN J, AGUIÑIGA C, MORENO B. Androginia psicológica y flexibilidad comportamental. *Estudios de Psicología*, 1987; 32:15-30
30. MANSTEAD ASR, HEWSTONE M. (1995). *The blackwell encyclopedia of social psychology*. USA: Blackwell Publishers.
31. ORTIZ G, VALENCIA JF. Identidad de genero en contexto: Un estudio empírico. *Revista de psicología social*, 1998; 13(2):251-259.
32. DEAUX K. Sex and Gender. *Annual Review Psychological*, 1985; 36:49-81
33. FERREIRA MC. (1995a). Masculinidade, feminilidade e ajustamento. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 1995; 8:205-224.
34. FERREIRA MC. Questionário Estendido de Atributos Pessoais: Uma medida de traços masculinos e femininos. *Psicologia: Teoria de Pesquisa*, 1995; 11(2):155-161.
35. FERNÁNDEZ I, VERGARA AI. La dimensión de masculinidad-feminidad y los antecedentes, las reacciones mentales y los mecanismos de autocontrol emocional. *Revista de Psicología Social*, 1998; 13(2):171-179.
36. VAFAEI A, AHMED T, FREIRE ANF, ZUNZUNEGUI MV, GUERRA RO. Depression, Sex and Gender Roles in Older Adult Populations: The International Mobility in Aging Study (IMIAS). *PLoS ONE*, 2016; 15.
37. HERNANDEZ JAE, HUTZ CS. Gravidez do Primeiro Filho: Papéis Sexuais, Ajustamento Conjugal e Emocional. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 2008; 24(2):133-141
38. GOMEZ R, MCLAREN S. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Invariance across heterosexual men, heterosexual women, gay men, and lesbians. *Psychol Assess*, 2017; 29(4):361-371.
39. LEFKOWITZ ES, ZELDOW PB. Masculinity and femininity predict optimal mental health: a belated test of the androgyny hypothesis. *J Pers Assess*, 2006; 87:95-101.
40. GIBSON PA, BAKER EH, MILNER AN. The role of sex, gender, and education on depressive symptoms among young adults in the United States. *J Affect Disord*, 2016; 1(189):306-13.
41. BEM SL. On the utility of alternative procedures for assessing psychological androgyny. *Journal of Clinical and Consulting Psychology*, 1977; 45(2):196-205.
42. BEM SL. The measurement of psychological androgyny. *Journal of Clinical and Consulting Psychology*, 1974; 42(2):155-162.

43. SPENCE J, HELMREICH R. (1978). Masculinity and femininity: Their psychological dimensions, correlates and antecedents. University of Texas Press, Austin and London.
44. TAYLOR M, HALL JR. Psychological androgyny: Theories, methods and conclusions. *Psychological Bulletin*, 1982; 92(2):347-366.
45. KAGENS J. (1964). Acquisition and significance of sex-typing and sex-role identity. Hoffman and Hoffman (Eds.) *Review of Child Developmental Research*, New York: Russell stage Foundation.
46. COSTA AB, NARDI HC, KOLLER SH. Manutenção de Desigualdades na Avaliação do Gênero na Psicologia Brasileira. *Trends in Psychology*, 2017; 25(1):97-115.
47. NETO FL et al. Neurotrophins role in Depression Neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2011; 9(4): 530–552.
48. JIANG C, SALTON SR. The role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. *Transl Neurosci*. 2013; 4(1): 46–58.
49. MICHEL T. Altered glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in the brain of patients with depressive disorder: A comparative post-mortem study. *European Psychiatry* 2008; 23:413-420.
50. DEUSCHLE M et al. Changes of Serum Concentrations of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) during Treatment with Venlafaxine and Mirtazapine: Role of Medication and Response to Treatment. *Pharmacopsychiatry* 2013; (46): 54–58.
51. Cytokine index. Pirog, K. A., Goldman, S. R. Y. Pepto Tech Inc. 3^aed., 2010.
52. MARTINO M et al. NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroend* 2013; (38):1824-28.
53. TAKEBAYASHI M et al. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; (9):607–12.
54. ZHANG X et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharm & Biol Psych* 2008; (32) 886–890.
55. BARLOW D e cols. Manual clínico dos transtornos psicológicos: tratamento passo a passo. 4^aed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
56. MAES M, BOSMANS E, SUY E, VANDERVORST C, JONCKHEERE C, RAUS J. Immune disturbances during major depression: upregulated expression of interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology*, 1990; 24:115-120.
57. MAES M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2011; 35:664-675.
58. LANG U, BORGWARDT S. Molecular Mechanisms of Depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013; (31):761-77.
59. HULLEY S e cols. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3^aed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
60. GOMES-OLIVEIRA M et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;(34):389-394.
61. HERNANDEZ JAE. Reavaliando o Bem Sex-Role Inventory. *Est Psicol Campinas*. 2009;26(1):73-83.
62. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y. M.I.N.I. 5.0.0 Brazilian version / DSM IV. 1999.
63. BECK AT. Depression: causes and treatment. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1967.

8 ARTIGO 1

Papéis sexuais, sexo e sintomas depressivos em pacientes com Transtorno Depressivo Maior

Sexual roles, gender and depressive symptoms in patients with Major Depressive Disorder

Roles sexuales, sexo y síntomas depresivos en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Papéis sexuais, sexo e Depressão

Autores: Sally Knevit¹, Karen Jansen², Mariane Lopez Molina³, Ricardo Silva⁴, Luciano Dias de Mattos Souza⁵

¹ Autor para correspondência. Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brasil. sallyknevit@hotmail.com

² Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brasil. karenjansen315@hotmail.com

³ Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brasil. mariane_lop@hotmail.com

⁴ Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brasil. ricardo.as@uol.com.br

⁵ Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brasil. luciano.dms@gmail.com

Resumo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar diferenças dos sintomas depressivos de acordo com sexo e papéis sexuais em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) atual. Estudo transversal aninhado a Ensaio Clínico Randomizado para acompanhamento em Terapia Cognitivo-comportamental e Psicodinâmica. A amostra foi composta por 224 pacientes, que foram randomizados seguindo os critérios de cegueira dos dados. No encontro equivalente à primeira sessão, todos pacientes responderam o *Beck Depression Inventory (BDI)-II* para investigação dos sintomas depressivos e o *Bem Sex Role Inventory* para avaliação dos papéis sexuais. Foram verificadas diferenças estatisticamente significativas dos seguintes sintomas para sexo e papéis sexuais:

Palavras-chave: sexo, identidade de gênero, Transtorno Depressivo Maior, diagnóstico

Introdução

Pesquisas têm apontado para a existência de diferenças de sexo na prevalência e manifestação de alguns transtornos psiquiátricos¹. Entre esses achados, a prevalência de Transtorno Depressivo é maior em mulheres quando comparadas com homens, chegando a ser duas ou três vezes mais comum entre elas^{2,3,4,5}. Alguns estudos têm mostrado que as diferenças de sexo na ocorrência da depressão são influenciadas por fatores biológicos e hormonais.^{6,7} Questões socioculturais também podem influenciar a manifestação dos sintomas e o diagnóstico de transtornos depressivos⁶. No entanto, isso tem sido identificado devido a mecanismos diferentes de regulação de humor entre homens e mulheres⁸. Estas diferenças têm sido associadas a funções de sexo e papel sexual⁹. Assim, a adoção de papéis femininos por mulheres é que, em hipótese, configure uma das contribuições para tais diferenças de prevalência de depressão¹⁰.

Masculinidade e feminilidade são características duráveis no tempo de vida, decorrentes de uma estrutura cognitiva que gerou significados para estes esquemas, e independente das questões fisiológicas do sexo^{11,12}. Pessoas com papéis sexuais masculinos ou femininos têm tendência a reprimir comportamentos considerados inadequados ao seu sexo,^{13, 14} embora características femininas não sejam excludentes das masculinas¹³. Além disso, existem os papéis sexuais andrógeno (tendências masculinas e femininas cruzadas) e indiferenciado (papel fraco), ambos não-esquemáticos^{10,15}. Pessoas andrógenas adotam resposta mais interativa com o meio, pois mobilizam suas características femininas ou masculinas de acordo com a demanda de cada situação¹⁰, o que, por sua vez, já foi relacionado a maior índice de saúde mental¹⁶.

Assim, tivemos como objetivo avaliar diferenças dos sintomas depressivos de acordo com sexo e papéis sexuais em pacientes com Transtorno Depressivo Maior atual atendidos em Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental na cidade de Pelotas/RS.

Métodos

Participantes

Estudo transversal aninhado a Ensaio Clínico Randomizado que teve como objetivo avaliar a eficácia dos dois modelos de psicoterapia breve para TDM – TCC e Psicodinâmica. Todos os participantes tinham entre 18 e 60 anos de idade, procuraram tratamento neste serviço de Saúde Mental e foram diagnosticados com episódio atual de

TDM. Após o diagnóstico, os nomes de todos foram incluídos em envelope e uma pessoa cega retirou um nome por vez, junto com outro papel para sortear o modelo de intervenção em outro envelope. Assim, os pacientes foram aleatoriamente encaminhados para tratamento. Neste estudo estamos focando apenas na parte de TCC. Foram excluídos pacientes que: tinha limites de cognição para compreender os instrumentos (na entrevista diagnóstica), retirou a coleta de amostra de sangue, tinha diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar, tinha sintomas psicóticos, ter usado algum antidepressivo farmacológico nos últimos 3 meses, foram alocados para o outro modelo de intervenção na randomização, ou tinha moderada a severa suicida em qualquer momento da intervenção. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o Número de Parecer 66006, de Julho de 2012.

Instrumentos

Para identificar os papéis sexuais, foi utilizado o *Bem Sex Role Inventory*^{17,18,19}. Este inventário foi desenvolvido para avaliar a adesão aos papéis sexuais, com base na Teoria do Esquema e na hipótese de que homens e mulheres constroem estruturas cognitivas com os significados sobre gênero²⁰. Os papéis sexuais são classificados em: masculino (alta masculinidade e feminilidade baixa); feminino (alto nível de feminilidade) e baixo índice de masculinidade; andrógino (alto nível de masculinidade e feminilidade) e indiferenciados (baixo índice de masculinidade e feminilidade). Em um estudo no Brasil, verificou-se que BSRI tem adequada evidência de validade¹⁵.

Para verificar se os sintomas depressivos por gênero e papéis sexuais, nós usamos II de inventário de depressão Beck, validado para o Brasil²⁰. Consiste na investigação de 21 sintomas depressivos, que geram score final variável de 0 a 63, em classificação de depressão mínima, leve, moderada ou grave²⁰. Para este estudo, os sintomas depressivos pontuados de 1 a 3 foram considerados como "Sim/Presente". Foram investigadas características sociodemográficas e clínicas. Os pacientes foram solicitados, a partir de relato próprio, sobre ter as seguintes doenças: artrite, bronquite, câncer, cirrose, diabetes, doença cardíaca, doença de coluna ou das costas, hipertensão, tendinite e tuberculose. Devido à prevalência observada para cada doença, foram consideradas de modo isolado somente as doenças de coluna ou das costas e hipertensão. As demais condições clínicas foram configuradas em variável dicotômica (sim/não) "alguma doença importante".

Análises

Os dados dos questionários foram coletados em tablet PC e convertidos com o programa Open Data Kit 1.1.7 para, posteriormente, serem analisados em tratamento estatístico com o *software* SPSS versão 10. Após análise bivariada, foram investigadas, através do Teste Qui-quadrado, as associações dos sintomas depressivos com sexo e com papéis sexuais.

Resultados

No total, 224 pacientes com TDM atual eram elegíveis para este estudo. As características da amostra podem ser observadas na Tabela 1. A maioria dos homens estava com 30 anos ou mais de idade (70,0%), havia cursado 09 anos ou mais de estudo (80,0%) e trabalhava ou estudava (90,0%, $p=0,001$). A maioria das mulheres pertencia às classes socioeconômicas C/D/E (58,7%) e tinha filhos (70,6%, $p=0,026$). Quanto à investigação de doenças clínicas, mais mulheres apresentavam doença de coluna (29,8%), hipertensão (25,0%) e alguma doença importante (47,2%), quando comparadas com os homens. Especificamente quanto ao TDM, os homens apresentaram em maiores proporções do que as mulheres o tempo de duração do transtorno igual ou maior a 10 anos ($p=0,049$), enquanto elas apresentaram maiores prevalências da severidade dos sintomas depressivos classificada como “grave” em comparação a eles ($p=0,007$).

Em relação à severidade dos sintomas depressivos, descrita na Tabela 2, o teste de Qui-quadrado mostrou diferença significativa para sexo e papéis sexuais, sendo que as manifestações de depressão considerada grave foram mais prevalentes entre as mulheres ($p=0,007$) e entre os pacientes com papel sexual indiferenciado, seguido pelo papel sexual feminino ($p=0,001$).

As diferenças de presença e ausência dos sintomas depressivos por sexo e papéis sexuais estão descritas na Tabela 3. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas dos seguintes sintomas depressivos, que foram mais prevalentes entre as mulheres: choro ($p=0,000$), cansaço ou fadiga ($p=0,036$), perda de interesse por sexo ($p=0,014$). Além disso, houve tendência à significância ($p<0,200$) para as mulheres apresentarem em maiores proporções os seguintes sintomas, quando comparadas com homens: tristeza ($p=0,096$), autoestima ($p=0,122$), indecisão ($p=0,143$), desvalorização ($p=0,118$).

Em relação às diferenças de sintomas depressivos de acordo com os papéis sexuais, quando estes foram considerados enquanto variável categórica politômica

(indiferenciado, masculino, feminino, andrógono), foram observadas as seguintes diferenças estatisticamente significativas: pessimismo ($p=0,037$) e perda de interesse por sexo ($p=0,031$) foram mais prevalentes entre o papel feminino; perda de interesse ($p=0,016$) e indecisão ($p=0,002$) foram mais prevalentes entre o papel indiferenciado. Houve tendência à significância ($p<0,200$) para que diferenças de proporções dos sintomas fracasso passado, desvalorização, falta de energia e cansaço ou fadiga (mais prevalentes entre aqueles indiferenciados); choro e alterações no padrão de sono (mais prevalentes entre o papel feminino).

Quando os papéis sexuais foram considerados de modo dicotômico, as diferenças de proporções entre os sintomas depressivos (Tabela 4) foram significativas para: fracasso passado (mais prevalente no papel indiferenciado quando comparado com masculino, feminino e andrógono); indecisão (mais prevalente no papel indiferenciado quando comparado com masculino e andrógono, mas mais prevalente entre o papel feminino ao comparar este com o masculino); perda de interesse (mais comum entre o papel indiferenciado quando comparado com andrógono e feminino); perda de interesse por sexo (mais comum entre os papéis indiferenciado e feminino quando estes foram comparados com o andrógono); pessimismo (mais prevalente entre papel feminino quando este foi comparado com indiferenciado e masculino); cansaço (mais prevalente entre indiferenciado quando comparado com masculino); desvalorização (mais comum no indiferenciado do que no andrógono); falta de energia (mais prevalente entre indiferenciado do que feminino); choro (mais comum no feminino do que no masculino). Quando as análises foram realizadas para sintoma depressivo pelos papéis sexuais masculino/andrógono, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Discussão

Nossos resultados indicaram que os sintomas depressivos são diferentes entre homens e mulheres e de acordo com papéis sexuais. Salienta-se que os sintomas mais frequentes entre as mulheres, com diferenças estatisticamente significativas (choro e perda de interesse por sexo) também foram mais prevalentes entre indivíduos com papéis sexuais femininos, reforçando a hipótese das influências psicológicas e socioculturais sobre a manifestação do TDM. Além disso, os sintomas mais prevalentes entre as mulheres, com tendência ou significância estatística (tristeza, autoestima, choro, indecisão, desvalorização, irritabilidade, alterações de apetite, cansaço ou fadiga, perda de

interesse por sexo) foram aqueles que podem ser considerados de auto-depreciação, cognição-afeto e somáticos, conforme estudos de validação fatorial do BDI^{21,22}. Estes estudos sugerem que as mulheres combinam os sintomas afetivos e cognitivos na mesma dimensão, em amostras não-clínica e clínica^{21,22}. Além disso, os dados mostram que a manifestação depressiva para o sexo feminino apresenta associação com auto-depreciação, enquanto, para o sexo masculino, este componente mostra-se como secundário.²²

Corroborando com estes dados, estão os achados em pesquisa que avaliou as diferenças de proporções dos sintomas depressivos pelo BDI e por sexo. Esta pesquisa encontrou também os sentimentos de fracasso passado como sendo mais prevalentes entre os homens, como foi observado aqui no sexo e no papel sexual masculinos²³. No entanto, neste outro estudo as mulheres não apresentaram em maiores proporções o sintoma de alterações no padrão de sono, como foi observado aqui para o papel sexual feminino²³. Estes dados podem ser explicados sob a compreensão de que mulheres tem limiar mais conservador para identificar ou relatar eventos estressores, recorrendo a seus recursos intra e interpessoais de modo diferente dos homens²⁴, geralmente mais introspectivo, como chorando. Afinal, conforme apontam diversos estudos, a sociedade atribui ao sujeito feminino aspectos de expressividade, exigindo que manifeste-se de modo mais simpático e submisso, por exemplo, o que é congruente com os sintomas aqui observados.^{25,26,27,28,29,30}

Além disso, nesta pesquisa, foi observado que os sintomas choro e perda de interesse por sexo, mais prevalentes entre os pacientes do sexo feminino, também foram mais prevalentes entre aqueles com papel sexual feminino, com diferenças significativas ou tendência à significância. Estes dados indicam coerência entre os achados, bem como congruência com as dimensões fatoriais mencionadas anteriormente, reforçando a hipótese de que os papéis sexuais e as questões psicossociais influenciam a manifestação da sintomatologia depressiva.

No entanto, em pesquisa com idosos, independente do sexo, os sintomas depressivos foram mais prevalentes no papel sexual indiferenciado, em comparação com os demais¹⁰. Assim, percebe-se a lacuna de estudos científicos na área.

Ressalta-se, ainda, que embora os homens desta amostra tivessem Transtorno Depressivo há mais tempo em comparação com as mulheres, estas apresentaram maior severidade dos sintomas. Estes dados são semelhantes aos de outros estudos, em amostras clínicas e não-clínicas^{21,22}.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) e à Fundação de Apoio à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), que financiaram esta pesquisa.

Conflitos de Interesse

Não existem quaisquer interesses financeiros concorrentes em relação a este estudo.

Referências

- 1 Lee C. The psychology of men's health. Buckingham: Open University Press; 2002.
- 2 Andrade L, Caraveo-anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, Graaf RD, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research* 2003; 12: 3–21.
- 3 Oquendo MA, Lizardi D, Greenwald S, Weissman MM, Mann JJ. Rates of lifetime suicide attempt and rates of lifetime major depression in different ethnic groups in the United States. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 446–451.
- 4 Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Wang JL, McDonald K, et al. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 2015; 60: 23–30.
- 5 Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiqui* 2014; 36:262–270.
- 6 Justo LP, Calil HM. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres? *Rev Psiqu Clin* 2006; 33(2):74-9.
- 7 Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003; 74(1):5-13.
- 8 Li CE, DiGiuseppe R, Froh J. The roles of sex, gender, and coping in adolescent depression. *Adolescence* 2006; 41:409–415.
- 9 Sachs-Ericsson N, Ciarlo JA. Gender, Social Roles, and Mental Health: An Epidemiological Perspective. *Sex Roles* 2000; 43:22.

- 10 Vafaei A, Ahmed T, Freire ANF, Zunzunegui MV, Guerra RO. Depression, Sex and Gender Roles in Older Adult Populations: The International Mobility in Aging Study (IMIAS). *Plos One* 2016; 11(1).
- 11 Barros MC, Natividade JC, Hutz CS. Construção e validação de uma medida de papéis de gênero. *Avaliação Psicológica* 2013; 12(3):317-324.
- 12 Constantinople, A. Masculinity-femininity: an exception to a famous dictum? *Psychological Bulletin* 1973; 80(5):389-407.
- 13 Bem, Sandra. Gender schema theory: a cognitive account of sex typing. *Psychological Review* 1981; 88(4):354-364.
- 14 Sebastián J, Aguiñiga C, Moreno B. Androginia psicológica y flexibilidad comportamental. *Estudios de Psicología* 1987; 32:15-30.
- 15 Hernandez JAE, Hutz CS. Gravidez do Primeiro Filho: Papéis Sexuais, Ajustamento Conjugal e Emocional. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2008; 24(2):133-141.
- 16 Lefkowitz ES, Zeldow PB. Masculinity and femininity predict optimal mental health: a belated test of the androgyny hypothesis. *J Pers Assess*, 2006; 87:95–101.
- 17 Bem SL. The measurement of psychological androgyny. *Journal of Clinical and Consulting Psychology* 1974; 42(2):155-162.
- 18 Bem SL. On the utility of alternative procedures for assessing psychological androgyny. *Journal of Clinical and Consulting Psychology* 1977; 45(2):196-205.
- 19 Batista AT, Freire FM, Ribeiro KCS, Silva J, Saldanha AW. Evidências psicométricas do Bem Sex Role Inventory – BSRI no contexto Nordeste. *Gênero & Direito* 2015; 4(3).
- 20 Gomes-Oliveira M et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 34:389-34.

- 21 Steer RA, Beck AT, Brown G. Sex Differences on the Revised Beck Depression Inventory for Outpatients With Affective Disorders. *Journal of Personality Assessment* 1989; 53:93-702.
- 22 Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AHG, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *Journal Clinical Psychology*.
- 23 Molina MRAL, Jansen K, Drews Jr. CR, Pinheiro RT, Silva RA, Souza LDM. Major Depressive Disorder symptoms in male and female young adults. *Psychology, Health & Medicine* 2014; 19(2):136-45.
- 24 Assari S, Lankarani MM. Stressful life events and risk of Depression 25 years later: race and gender differences. *Frontiers in Public Health*, 2016.
- 25 Manstead ASR, Hewstone M. *The blackwell encyclopedia of social psychology*. USA: Blackwell Publishers, 1995.
- 26 Ortiz G, Valencia JF. Identidad de genero en contexto: Un estudio empírico. *Revista de psicología social* 1998; 13(2):251-259.
- 27 Deaux K. Sex and Gender. *Annual Reveiw Psychological* 1985; 36:49-81.
- 28 Ferreira MC. Masculinidade, feminilidade e ajustamento. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 1995a; 8:205-224.
- 29 Ferreira MC. Questionário Estendido de Atributos Pessoais: Uma medida de traços masculinos e femininos. *Psicologia: Teoria de Pesquisa* 1995; 11(2):155-161.
- 30 Fernández I, Vergara AI. La dimensión de masculinidad-feminidad y los antecedentes, las reacciones mentales y los mecanismos de autocontrol emocional. *Revista de Psicología Social*, 1998; 13(2):171-179.

Tabela 1 – Características socioeconômicas e clínicas dos 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS

Variável	N (%)	X ²		p-valor
		Homens	Mulheres	
Sexo				
Masculino	40 (17,8)			
Feminino	184 (82,1)			
Idade				
≤29	82 (36,6)	12 (30,0)	80 (38,0)	0,339
30 ou mais	142 (63,3)	28 (70,0)	114 (61,9)	
Anos de estudo				
≤8	66 (29,4)	08 (20,0)	58 (31,5)	0,147
9 ou mais	158 (70,5)	32 (80,0)	126 (68,4)	
Ocupação				
Trabalho ou estudo	150 (66,9)	36 (90,0)	114 (61,9)	0,001
Nenhum	74 (33,0)	04 (10,0)	70 (38,0)	
ABEP				
A/B	96 (42,8)	20 (50,0)	76 (41,3)	0,314
C/D/E	128 (57,1)	20 (50,0)	108 (58,7)	
Filhos				
Sim	151 (67,4)	21 (52,5)	130 (70,6)	0,026
Não	73 (32,5)	19 (47,5)	54 (29,3)	
Doença de coluna				
Sim	66 (29,4)	11 (27,5)	55 (29,8)	0,834
Não	137 (61,1)	26 (65,5)	111 (60,3)	
Hipertensão				
Sim	52 (23,2)	06 (15,0)	46 (25,0)	0,177
Não	160 (71,4)	30 (75,0)	130 (70,6)	
Doença importante				
Sim	102 (45,5)	15 (37,5)	87 (47,2)	0,519
Não	104 (46,4)	21 (52,5)	83 (45,1)	
Tempo de duração				
TDM				
≤1	22 (10,5)	06 (17,6)	16 (09,2)	
2	24 (11,5)	02 (05,8)	22 (12,6)	
3-5	28 (13,4)	01 (02,9)	27 (15,5)	
6-9	33 (15,8)	05 (14,7)	28 (16,0)	
≥10	88 (04,3)	15 (44,1)	73 (41,9)	
Severidade dos sintomas depressivos				
Mínima	05 (02,2)	03 (07,5)	02 (01,0)	0,007
Leve	22 (09,8)	06 (15,0)	16 (08,7)	
Moderada	63 (28,1)	15 (37,5)	48 (26,0)	
Grave	134 (59,8)	16 (40,0)	118 (64,1)	

Tabela 2 – Severidade dos sintomas depressivos de acordo com a classificação do *Beck Depression Inventory II* e diferenças de proporções entre sexo e papéis sexuais através do teste Qui-quadrado para a amostra de 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS

Severidade	Sexo		p-valor	Indiferenciado	Papéis Sexuais			p-valor
	Feminino	Masculino			Masculino	Feminino	Andrógeno	
Sem Depressão	02 (01,09)	03 (07,50)	0,007	00 (00,00)	04 (08,70)	01 (02,33)	00 (00,00)	0,001
Depressão Leve	16 (08,70)	06 (15,00)		02 (03,17)	06 (13,04)	04 (09,30)	10 (13,89)	
Depressão Moderada	48 (26,09)	15 (37,50)		12 (19,05)	13 (28,26)	10 (23,26)	28 (38,89)	
Depressão Grave	118 (64,13)	16 (40,00)		49 (77,78)	23 (50,00)	28 (65,12)	34 (47,22)	

Tabela 3 – Diferenças de proporções dos sintomas depressivos por gênero e papéis sexuais dos 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS

BDI	Sexo		p-valor	BSRI				p-valor
	Homem	Mulher		Indiferenciado	Masculino	Feminino	Andrógeno	
Tristeza			0,096					0,583
Não	07 (17,5)	16 (08,7)		08 (12,7)	05 (10,8)	02 (04,6)	08 (11,1)	
Sim	33 (82,5)	168 (91,3)		55 (87,3)	41 (89,1)	41 (95,3)	64 (88,8)	
Pessimismo			0,572					0,037*
Não	08 (20,0)	30 (16,3)		09 (14,2)	09 (19,5)	02 (04,6)	18 (25,0)	
Sim	32 (80,0)	154 (83,7)		54 (85,7)	37 (80,4)	41 (95,3)	54 (75,0)	
Fracasso passado			0,572					0,067
Não	08 (20,0)	30 (16,3)		04 (06,3)	09 (19,5)	09 (20,9)	16 (22,2)	
Sim	32 (80,0)	154 (83,7)		59 (93,6)	37 (80,4)	34 (79,0)	56 (77,7)	
Perda de prazer			0,856					0,775
Não	02 (05,0)	08 (04,3)		04 (06,3)	01 (02,1)	02 (04,6)	03 (04,1)	
Sim	38 (95,0)	176 (95,6)		59 (93,6)	45 (97,8)	41 (95,3)	69 (95,8)	
Sentimentos de culpa			0,258					0,409
Não	03 (07,5)	26 (14,1)		05 (07,9)	05 (10,8)	07 (16,2)	12 (16,6)	
Sim	37 (92,5)	158 (85,8)		58 (92,0)	41 (89,1)	36 (83,7)	60 (83,3)	
Sentimentos de punição			0,583					0,888
Não	14 (35,0)	73 (39,6)		22 (34,9)	18 (39,1)	18 (41,8)	29 (40,2)	
Sim	26 (65,0)	111 (60,3)		41 (65,0)	28 (60,8)	25 (58,1)	43 (59,7)	
Autoestima			0,122					0,450
Não	12 (30,0)	35 (19,0)		09 (14,2)	11 (23,9)	09 (20,9)	18 (25,0)	
Sim	28 (70,0)	149 (80,9)		54 (85,7)	35 (76,0)	34 (79,0)	54 (75,0)	
Autocrítica			0,948					0,928
Não	07 (17,5)	33 (17,9)		10 (15,8)	09 (19,5)	07 (16,2)	14 (19,4)	
Sim	33 (82,5)	151 (82,0)		53 (84,1)	37 (80,4)	36 (83,7)	58 (80,5)	
Pensamentos ou desejos suicidas			0,598					0,358
Não	24 (60,0)	102 (55,4)		32 (50,7)	31 (67,3)	23 (53,4)	40 (55,5)	
Sim	16 (40,0)	82 (44,5)		31 (49,2)	15 (32,6)	20 (46,5)	32 (44,4)	
Choro			0,000*					0,085
Não	15 (37,5)	19 (10,3)		12 (19,0)	11 (23,9)	03 (06,9)	08 (11,1)	
Sim	25 (62,5)	165 (89,6)		51 (80,9)	35 (76,0)	40 (93,0)	64 (88,8)	
Agitação			0,885					0,394
Não	13 (32,5)	62 (33,7)		18 (28,5)	15 (32,6)	19 (44,1)	23 (31,9)	
Sim	27 (67,5)	122 (66,3)		45 (71,4)	31 (67,3)	24 (55,8)	49 (68,0)	

Perda de interesse			0,767						0,016*
Não	05 (12,5)	20 (10,8)		02 (03,1)	03 (06,5)	06 (13,9)	14 (19,4)		
Sim	35 (87,5)	164 (89,1)		61 (96,8)	43 (93,4)	37 (86,0)	58 (80,5)		
Indecisão			0,143						0,002*
Não	08 (20,0)	21 (11,4)		02 (03,1)	10 (21,7)	02 (04,6)	15 (20,8)		
Sim	32 (80,0)	163 (88,5)		61 (96,8)	36 (78,2)	41 (95,3)	57 (79,1)		
Desvalorização			0,118						0,060
Não	11 (27,5)	31 (16,8)		07 (11,1)	11 (23,9)	05 (11,6)	19 (26,3)		
Sim	29 (72,5)	153 (83,1)		56 (88,8)	35 (76,0)	38 (88,3)	53 (73,6)		
Falta de energia			0,590						0,086
Não	01 (02,5)	08 (04,3)		00 (00,0)	01 (02,1)	04 (09,3)	04 (05,5)		
Sim	39 (97,5)	176 (95,6)		63 (100,0)	45 (97,8)	39 (90,7)	68 (94,4)		
Alterações no padrão de sono			0,614						0,187
Não	04 (10,0)	14 (07,6)		03 (04,7)	07 (15,2)	02 (04,6)	06 (08,3)		
Sim	36 (90,0)	170 (92,3)		60 (95,2)	39 (84,7)	41 (95,3)	66 (91,6)		
Irritabilidade			0,186						0,661
Não	09 (22,5)	26 (14,1)		07 (11,1)	07 (15,2)	08 (18,6)	13 (18,0)		
Sim	31 (77,5)	158 (85,8)		56 (88,8)	39 (84,7)	35 (81,4)	59 (81,9)		
Alterações de apetite			0,079						0,648
Não	11 (27,5)	29 (15,7)		13 (20,6)	10 (21,7)	07 (16,2)	10 (13,8)		
Sim	29 (72,5)	155 (84,2)		50 (79,3)	36 (78,2)	36 (83,7)	62 (86,1)		
Dificuldade de concentração			0,806						0,614
Não	03 (07,5)	16 (08,7)		03 (04,7)	04 (08,7)	04 (09,3)	08 (11,1)		
Sim	37 (92,5)	168 (91,3)		60 (95,2)	42 (91,3)	39 (90,7)	64 (88,8)		
Cansaço ou fadiga			0,036*						0,143
Não	07 (17,5)	13 (07,0)		02 (03,1)	07 (15,2)	03 (06,9)	08 (11,1)		
Sim	33 (82,5)	171 (92,9)		61 (96,8)	39 (84,7)	40 (93,0)	64 (88,8)		
Perda de interesse por sexo			0,014*						0,031*
Não	19 (47,5)	51 (27,7)		14 (22,2)	17 (36,9)	09 (20,9)	30 (41,6)		
Sim	21 (52,5)	133 (72,2)		49 (77,7)	29 (63,0)	34 (79,0)	42 (58,3)		

Tabela 4 – Resultado do Qui-quadrado para verificar a associação dos sintomas depressivos (presença) com os papéis sexuais em 224 pacientes com Transtorno Depressivo Maior que iniciaram o acompanhamento em Psicoterapia no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Pelotas/RS

BDI	Papéis Sexuais					
	Indiferenciado e Masculino N(%) e p-valor	Indiferenciado e Andrógeno N(%) e p-valor	Indiferenciado e Feminino N(%) e p-valor	Feminino e Andrógeno N(%) e p-valor	Masculino e Andrógeno N(%) e p-valor	Masculino e Feminino N(%) e p-valor
Tristeza	55 (87,3)	55 (87,3)	55 (87,3)	41 (95,3)	41 (89,1)	41 (89,1)
	41 (89,1)	64 (88,8)	41 (95,3)	64 (88,8)	64 (88,8)	41 (95,3)
Pessimismo	p=0,771	p=0,776	p=0,164	p=0,234	p=0,967	p=0,276
	54 (85,7)	54 (85,7)	54 (85,7)	41 (95,3)	37 (80,4)	37 (80,4)
Fracasso passado	37 (80,4)	54 (75,0)	41 (95,3)	54 (75,0)	54 (75,0)	41 (95,3)
	p=0,463	p=0,121	p=0,110	p=0,005*	p=0,493	p=0,033*
Perda de prazer	59 (93,6)	59 (93,6)	59 (93,6)	34 (79,0)	37 (80,4)	37 (80,4)
	37 (80,4)	56 (77,7)	34 (79,0)	56 (77,7)	56 (77,7)	34 (79,0)
Sentimentos de culpa	p=0,036*	p=0,010*	p=0,025*	p=0,871	p=0,730	p=0,873
	59 (93,6)	59 (93,6)	41 (95,3)	41 (95,3)	45 (97,8)	45 (97,8)
Sentimentos de punição	45 (97,8)	69 (95,8)	69 (95,8)	69 (95,8)	69 (95,8)	41 (95,3)
	p=0,303	p=0,568	p=0,902	p=0,902	p=0,560	p=0,518
Autoestima	58 (92,0)	58 (92,0)	58 (92,0)	59 (93,6)	41 (89,1)	41 (89,1)
	41 (89,1)	60 (83,3)	36 (83,7)	41 (95,3)	60 (83,3)	36 (83,7)
Autocrítica	p=0,600	p=0,127	p=0,183	p=0,710	p=0,382	p=0,455
	41 (65,0)	41 (65,0)	41 (65,0)	36 (83,7)	28 (60,8)	28 (60,8)
Pensamentos ou desejos suicidas	28 (60,8)	43 (59,7)	25 (58,1)	60 (83,3)	43 (59,7)	25 (58,1)
	p=0,652	p=0,522	p=0,469	p=0,957	p=0,901	p=0,793
Autoestima	54 (85,7)	54 (85,7)	54 (85,7)	25 (58,1)	35 (76,0)	35 (76,0)
	35 (76,0)	54 (75,0)	34 (79,0)	43 (59,7)	54 (75,0)	34 (79,0)
Autocrítica	p=0,200	p=0,121	p=0,371	p=0,867	p=0,894	p=0,736
	53 (84,1)	53 (84,1)	53 (84,1)	34 (79,0)	37 (80,4)	37 (80,4)
Pensamentos ou desejos suicidas	37 (80,4)	58 (80,5)	36 (83,7)	54 (75,0)	58 (80,5)	36 (83,7)
	p=0,616	p=0,588	p=0,955	p=0,618	p=0,987	p=0,687
Pensamentos ou desejos suicidas	31 (49,2)	31 (49,2)	31 (49,2)	36 (83,7)	15 (32,6)	15 (32,6)
	15 (32,6)	32 (44,4)	20 (46,5)	58 (80,5)	32 (44,4)	20 (46,5)
	p=0,083	p=0,580	p=0,785	p=0,671	p=0,200	p=0,180

Choro	51 (80,9)	51 (80,9)	51 (80,9)	20 (46,5)	35 (76,0)	35 (76,0)
	35 (76,0)	64 (88,8)	40 (93,0)	32 (44,4)	64 (88,8)	40 (93,0)
Agitação	p=0,539	p=0,195	p=0,080	p=0,829	p=0,065	p=0,028*
	45 (71,4)	45 (71,4)	45 (71,4)	40 (93,0)	31 (67,3)	31 (67,3)
	31 (67,3)	49 (68,0)	24 (55,8)	64 (88,8)	49 (68,0)	24 (55,8)
Perda de interesse	p=0,650	p=0,671	p=0,098	p=0,466	p=0,940	p=0,261
	61 (96,8)	61 (96,8)	61 (96,8)	24 (55,8)	43 (93,4)	43 (93,4)
	43 (93,4)	58 (80,5)	37 (86,0)	49 (68,0)	58 (80,5)	37 (86,0)
Indecisão	p=0,409	p=0,004*	p=0,039*	p=0,187	p=0,051	p=0,245
	61 (96,8)	61 (96,8)	61 (96,8)	37 (86,0)	36 (78,2)	36 (78,2)
	36 (78,2)	57 (79,1)	41 (95,3)	58 (80,5)	57 (79,1)	41 (95,3)
Desvalorização	p=0,002*	p=0,002*	p=0,695	p=0,452	p=0,907	p=0,018*
	56 (88,8)	56 (88,8)	56 (88,8)	41 (95,3)	35 (76,0)	35 (76,0)
	35 (76,0)	53 (73,1)	38 (88,3)	57 (79,1)	53 (73,1)	38 (88,3)
Falta de energia	p=0,075	p=0,025*	p=0,934	p=0,018	p=0,763	p=0,131
	63 (100,0)	63 (100,0)	63 (100,0)	38 (88,3)	45 (97,8)	45 (97,8)
	45 (97,8)	68 (94,4)	39 (90,7)	53 (73,6)	68 (94,4)	39 (90,7)
Alterações no padrão de sono	p=0,240	p=0,058	p=0,014*	p=0,059	p=0,374	p=0,144
	60 (95,2)	60 (95,2)	60 (95,2)	39 (90,7)	39 (84,7)	39 (84,7)
	39 (84,7)	66 (91,6)	41 (95,3)	68 (94,4)	66 (91,6)	41 (95,3)
Irritabilidade	p=0,062	p=0,407	p=0,979	p=0,445	p=0,244	p=0,098
	56 (88,8)	56 (88,8)	56 (88,8)	41 (95,3)	39 (84,7)	39 (85,7)
	39 (84,7)	59 (81,9)	35 (81,4)	66 (91,6)	59 (81,9)	35 (81,4)
Alterações de apetite	p=0,527	p=0,257	p=0,277	p=0,453	p=0,689	p=0,670
	50 (79,3)	50 (79,3)	50 (79,3)	35 (81,4)	36 (78,2)	36 (78,2)
	36 (78,2)	62 (86,1)	36 (83,7)	59 (81,9)	62 (86,1)	36 (83,7)
Dificuldade de concentração	p=0,889	p=0,298	p=0,574	p=0,941	p=0,268	p=0,513
	60 (95,2)	60 (95,2)	60 (95,2)	36 (83,7)	42 (91,3)	42 (91,3)
	42 (91,3)	64 (88,8)	39 (90,7)	62 (86,1)	64 (88,8)	39 (90,7)
Cansaço ou fadiga	p=0,408	p=0,179	p=0,355	p=0,727	p=0,672	p=0,920
	61 (96,8)	61 (96,8)	61 (96,8)	39 (90,7)	39 (84,7)	39 (84,7)
	39 (84,7)	64 (88,8)	40 (93,0)	64 (88,8)	64 (88,8)	40 (93,0)
Perda de interesse por sexo	p=0,024*	p=0,079	p=0,365	p=0,759	p=0,514	p=0,219
	49 (77,7)	49 (77,7)	49 (77,7)	34 (79,0)	29 (63,0)	29 (63,0)
	29 (63,0)	42 (58,3)	34 (79,0)	42 (58,3)	42 (58,3)	34 (79,0)
	p=0,092	p=0,016*	p=0,874	p=0,023*	p=0,610	p=0,097

9 ARTIGO 2

Effects of Cognitive-Behavioral Therapy on Neurotrophic Factors in Patients with Major Depressive Disorder

Neurotrophics and Depression

Artigo aceito para publicação pela Revista Brasileira de Psiquiatria

Authors: Sally Knevez da Silva¹, Carolina Wiener², Gabriele Ghisleni³, Jean Pierre Oses⁴, Karen Jansen⁵, Mariane Lopez Molina⁶, Ricardo Silva⁷, Luciano Dias de Mattos Souza⁸

¹ Corresponding author. Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. 55 53 21288404 Félix da Cunha, 412, 96010-000 – Pelotas, Brazil.
sallyknevez@hotmail.com

² Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

³ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

⁴ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

⁵ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

⁶ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

⁷ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

⁸ Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas. Pelotas, Brazil.

Abstract

Objective: Quasi experiment aimed to correlate neurotrophic factors - Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and beta-Nerve Growth Factor (NGF) and severity of depressive symptoms in Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) in patients diagnosed with Major Depressive Disorder (MDD) Methods: Participants were selected by convenience. Patients received 16 sessions of psychotherapy in CBT model. There were two outcomes investigated: severity of the depressive symptoms and changes in the neurotrophic factors levels after the psychotherapeutic treatment was received. For the analysis, we used the differences between variables at pre-treatment and post-treatment (deltas). Results: Patients had a significant change of severity symptoms after the treatment. It was not verified associations between depressive scores at Beck Depression Inventory II (BDI) and any independent variable, with statistical significance. Also, no correlations were observed between BDNF and GDNF levels, neither depressive scores at BDI pre-treatment and post-treatment, but we found a tendency of having statistical significance on the NGF levels. Conclusion: BDNF, NGF and GDNF were not influenciabile by psychotherapy effects in symptomatology reduction.

Keywords: Blood; Neurotrophic Factor; Major Depressive Disorder; Cognitive-Behavioral Therapy

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) already has several studied treatments which have been proved as efficient¹, with a special relevance for the Cognitive-Behavioral Therapy (CBT), due to the short duration of the intervention and low relapse rate^{2,3}. Some ways to measure therapeutic results were observed in psychiatry, like self applicable scales or psychological tests. Also, there are efforts to identify biological measures that could be used in the diagnosis or with followed-up patients⁴. Intracellular pathways and neurotransmitter systems have been involved in the pathogenesis of depression⁵. Biological information and information about brain metabolism before and after psychotherapy could help to decide the most indicated treatment, using possible result measurements that are not influenced by the limits of the auto-related patient⁴. In this sense, correlation between depressive symptoms and peripheral changes, such as neurotrophic factors, has been an important hypothesis. Changes made in depressive thoughts, in CBT, can also change, possibly, the biochemist function of the mood disorder⁶.

Neurotrophic factors can modulate the impact of depression on patient's lives and even their response to treatment with antidepressant medication at different levels. Thus, the adjustment of their synthesis, secretion and signal determines the result of their action⁷. In a systematic review study, the influence of the neurotrophic factors on the synaptic plasticity, as well as changes in patients with major depressive disorder were identified.⁸ Much research has been conducted to determine the relation of the BDNF with depression, this being the most neurotrophic factor investigated in the last decade. In mammals, it is responsible for regulating axonal growth and synaptic plasticity in neuronal networks involved in depressive behaviors, among other functions⁹. The NGF is a neurotrophic factor structurally related to BDNF. Its signaling is wide and plays

important role in the development and preservation of sensorial and sympathetic systems¹⁰. The GDNF influences the maintenance of serotonergic neurons and glial cells and dopaminergic, regulating, too, noradrenergic and gabaergic routes⁹. Specifically, this factor is responsible for promoting the uptake of dopamine and the survival and morphological differentiation of neurons¹⁰. This potentially influences the manifestation of clinical symptoms of TDM. Research has shown that their levels were reduced in patients with depressive disorder in the peripheral blood⁹.

Cognitive-behavioral therapy is a psychotherapeutic treatment, based on behavioral changes from cognitive aspects². Although the association between CBT and changes in immune system has already been studied, knowledge about the biological processes involved in the effects of this treatment is still restricted¹¹. Research findings suggest that the brain responds to environmental influence through the alteration of gene expression; that psychotherapy has specific measurable effects on the brain; and that implicit memory may be modified by psychotherapeutic interventions¹². Pshychoterapeutic interventions affect the brain in addition to their “psychological” impact, with a biological impact¹².

Related to interleukins, pro-inflammatory cytokines, a work aimed to investigate IL-6 levels, showed that CBT decreased depressive symptoms and IL-6 levels in a group of depressed women experiencing the first depressive episode¹¹. Nevertheless, there are gaps in the scientific literature regarding this theme, which is being potentially developed during the MDD treatment. There are some studies about this correlation with depressive symptoms severity and neurotrophic factors, mainly with pharmacological treatment. But there is an absense of information about psychotherapy. It has been described a reduced Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) serum

levels in MDD patients without treatment¹³ and that these levels increase with pharmacological antidepressant^{7,14}.

In a meta-analytical study, it was verified that serum and plasma Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) were decreased in acute MDD and Bipolar Disorder, and did not differ in euthymia in comparison with control subjects. Antidepressive treatment increased serum BDNF levels in MDD in responders and remitters, significantly more than in non-responders patients¹⁵. Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) levels have been described to increase when depressive symptoms are remitted or absent¹⁶. Related to beta-Nerve Growth Factor (NGF), a study with MDD patients showed that levels reduced after pharmacological antidepressant treatment, following the reduction of depressive symptoms¹⁷. But in the same study, patients that were interviewed for less time did not show significant differences in NGF levels when compared to controls, showing inconsistent results¹⁷. In other study, NGF levels were significantly reduced in the depressed patients compared with healthy elderly controls¹⁸.

Thus, we aimed to correlate BDNF, GDNF, NGF and severity of depressive symptoms through Cognitive-Behavioral Therapy in patients diagnosed with current episode of Major Depressive Disorder.

Methods

This is a Quasi-experimental study nested in a Random Clinical Trial (RCT) that aimed to evaluate the efficacy of two brief psychotherapy models for MDD – CBT and Psychodynamic. All participants between 18 and 60 years old that looked for treatment at this Mental Health Service and were diagnosed with current MDD were invited to the RCT. After the MDD diagnostic by the M.I.N.I Plus interview¹⁹, all names were inserted to an envelope, then a single-blind person selected this paper together with a

paper for the intervention model in other envelope. Patients were randomly forwarded to treatment. In this study we are focusing only in the CBT part.

Were excluded patients who: had cognition limits to understand the instruments (in the diagnostic interview), refused blood sample collection, diagnosed with Mood Bipolar Disorder, had psychotic symptoms, have used some pharmacological antidepressant in the last 3 months, have been allocated to the other model of intervention in the randomization, or had moderate to severe suicide risk in any moment of intervention.

This study was approved by the Ethical Committee.

The CBT protocol used is a model according to Beck. It consists in establishing therapeutic alliance, giving psychoeducation to the patients about this model of treatment and the disorder, applying cognitive or behavioral techniques and doing relapse prevention²⁰. All patients attended to 16 sessions of 50 minutes each, one per week, with psychologists or psychology students. We investigated longitudinal associations between depressive scores and serum levels of these neurotrophics. Before, during and after the treatment, simultaneously, blood was collected and the Beck Depression Inventory II was applied. Blood sample and depressive symptoms scale were applied in sessions one, ten and sixteen.

It was collected 15 ml blood, by venipuncture. Blood samples were kept in -80°. BDNF, GDNF and NGF were dosed with kits DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA. It was used ELISA, in microplates reader (Molecular Devices, Spectra Max 190), with antibody marked with streptavidin-HRP for each neurotrophic. Samples were repeated three times to avoid wrong results and the person responsible for analyzing was blinding.

The inventory was validated in Brazil²¹. It consists in auto-related questions about 21 depressive symptoms and gets a final score from 0 to 63, classifying symptoms in

minimum, mild depression, moderate depression, and severe depression. This questionnaire was applied on a tablet PC, to reduce chances of wrong base.

Neurotrophic levels and depressive scores were measured in three times. These measures were used by deltas, each delta it was calculated by final measure less initial measure. It was considered the differences of each neurotrophic and BDI scores in these two moments: pre-treatment and post-treatment.

We investigated sociodemographic characteristics and clinical history. At the clinical point, patients were asked about having some of these diseases: arthritis, bronchitis, cancer, cardiac disease, cirrhosis, diabetes, tendonitis, tuberculosis, and others. Due to the prevalence of each disease, we considered separately “some important diseases”, spinal column and hypertension diseases.

To analyze these bases, Open Data Kit Collect 1.1.7 was used and, afterwards, the SPSS 10 software for statistical treatment. To verify a significant correlation between serum levels of each neurotrophic factor and the reduction in the severity of depressive symptoms, it was estimated a Pearson correlation 0,30 between tested variables in pre-treatment and post-treatment. To test this association, it was needed 85 patients²².

For the multivariate analysis, we used the Linear Regression Model to verify correlations between NGF and BDI delta scores, mediated by any independent variable. Variables were considered at the same level: actual use of psychiatric medication, hypertension, spinal column disease, occupation (whether they work or study), skin color. We have decided to maintain the variables in Regression using psychiatric medication, with less of 10 cases, because of the importance of this variable to the results on BDI scores after treatment.

Results

In total, 322 patients with actual Major Depressive Disorder were eligible to be treated at this Clinical Trial. Among these, 158 were recruited for CBT model, and 114 were present in the first session to be part of the sample of this study. However, throughout the treatment, 59 participants were considered losses due to fulfilling some exclusion criteria or did not attend the sessions properly. Among these patients, 13 were not able to have their blood collected or unable to perform their analysis (Figure 1 – Flowchart). So, the final sample remained in 42 patients that initiated and concluded the intervention. Sample characteristics are expressed in Table 1. In the bivariated analysis, we used ANOVA with Bonferroni Test to establish differences between the groups of deltas (view Table 2). Associations between delta BDNF and some independent variables were statistically significant, and mean that the BDNF levels were elevated among groups that: have hypertension: $\text{prob}>F\ 0.42 / p=0.010$; people were employed or studying: $\text{prob}>F\ 0.64 / p=0.185$. Associations between delta GDNF and some independent variables were statistically significant, and mean that the GDNF levels were elevated among groups that: do not have hypertension: $\text{prob}>F\ 0.89 / p=0.037$; have 9 years of study or more: $\text{prob}>F\ 0.55 / p=0.47$; do not have white skin color: $\text{prob}>F\ 0.71 / p=0.007$. Associations between delta NGF and some independent variables were statistically significant, and mean that the NGF levels were elevated among groups that: use any kind of psychiatric medication: $\text{prob}>F\ 0.77 / p=0.037$; have hypertension: $\text{prob}>F\ 0.48 / p=0.000$; have diabetes: $\text{prob}>F\ 0.19 / p=0.029$; have any spinal column disease: $\text{prob}>F\ 0.58 / p=0.053$; people who were not employed or studying: $\text{prob}>F\ 0.20 / p=0.003$; do not have white skin color: $\text{prob}>F\ 0.34 / p=0.000$. Regarding to the delta of the depressive scores in BDI, it was not verified associations

with higher scores and any independent variable, with statistical significance (Figure 2, Figure 3, Figure 4).

Discussion

Similar results were observed in other studies, despite some methodological differences. On the intervention research it was not verified any difference in BDNF levels between patients treated with antidepressant for 3 or 8 weeks¹³. In another study, no correlations were found between depressive scores and serum levels of BDNF at the baseline or longitudinal analysis. At the baseline, serum levels did not predict depression scores after a 12 week treatment²³.

When it comes to the GDNF, levels of unipolar and bipolar were significantly reduced in comparison to levels of health controls. These patients were in partial remission of mood episode (but still with depressive symptoms) and without treatment²⁴. However, in another study, it was not verified any significant difference for GDNF levels among depressive patients after the antidepressant treatment during 8 weeks and health controls¹⁶.

Another investigation verified overall significant lower baseline NGF levels among depressed patients compared to health controls. However, the difference was not significant in patients that responded to Duloxetine after 6 weeks of treatment, and it was significant in those that did not respond early (with reduction of 50% of depressive scores). During duloxetine treatment NGF levels further decreased in association with clinical response, reaching lower values significantly¹⁷.

In contrast, our study verified a statistical significance tendency for higher delta levels of NGF and depressive scores at BDI. We also found a significant difference between NGF levels pre-treatment and post-treatment, being that increased with psychotherapy

and reduction of symptoms (statistical significance tendency: $p=0.122$), after multivariable analysis. This result could represent a lower neurotrophic set point that, maybe, is reflecting some impairment in Major Depressive Disorder.

In a study with rats, it was observed that the modulation of endogenous NGF levels could be considered as a potential therapeutic target for the management of inflammatory diseases²⁵. This finding could be explained, in animal models, our result that delta NGF was associated with spinal column diseases, possibly an inflammatory disease.

In a systematic review study with meta-analysis, it was observed that peripheral NGF protein levels were significantly lower in patients with MDD when compared to healthy controls. However, a possible publication bias was detected in this association. In relation to the electroconvulsive therapy, specific antidepressants, or unspecific antidepressants (clinical treatment, possible such as psychotherapy), it was not verified a significant difference in peripheral NGF in patients before and after treatment²⁶. However, this review did not observe any significant change for NGF levels association pre-treatment and post-treatment, indicating that there is a possible influence about these factors to be improved²⁶. Although the sample profile of MDD patients are clinically and culturally different between studies, this study focused on outpatients in psychotherapy rarely studied from a biological perspective.

Individual alterations of a complex signaling network, which include the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; include the production of neurotrophics and growth factors and include the production of proinflammatory cytokines are able to induce major mood alterations. Furthermore, all of these factors modulate the neurogenesis in brain regions involved in MDD, and are functionally interconnected in their functionalities, in a way that an initial alteration in one of these factors is capable of causing results and

abnormalities in others⁸. Also, it is known that NGF, different from BDNF and GDNF, plays role in neurology, endocrinology and immunology areas²⁶. In recent studies, it was observed that NGF is associated to subjects' response to stress, a factor associated to MDD development²⁶.

This study aims to contribute with a better understanding about neurotrophic factors and their association with MDD. It was expected that it could be verified improvements of depressive symptoms and changes in neurotrophic levels throughout the psychotherapeutic treatment. However, neurotrophics showed no significant association with BDI scores. The results of this study can help to comprehend neurobiological changes in major depression, helping, in addition to that, the clinical practice in mental health.

Although we did not verify neurotrophic levels changes in association with the effect of psychotherapy treatment (about the delta of the depressive scores in the BDI), this result is still important. At last, identifying if neurochemical changes occur or not in association with a treatment can show the influence about mental processes at cerebral plasticity in different levels. These biological bases at pre-treatment and post-treatment times can help to define the best treatment indicated for each case and patient. Also, it is possible to use result measurements that are not limited by self-report⁴. In our case, these results are showing that, although Major Depressive Disorder causes biological and neurochemical changes, BDNF, NGF and GDNF are not so influenciabile by psychotherapy effects in symptoms reduction.

This study had some limitations. We did not know how long ago (before the treatment) patients were presenting MDD episodes and changes in neurotrophic levels. So, it is possible that the organism did not have enough time to respond to depression with biological or neurochemical changes. Also, it is possible that, after reducing symptoms,

patients did not have time to promote readaptation and to establish brain function. Furthermore, in a review study, it was described that neurotrophic factors are possible chances for drug development, because they have a “low bioavailability for therapeutic targets and insubstantial pharmacokinetic behavior”²⁷.

Acknowledgements

To Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) and Fundação de Apoio à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), that funded this study.

Conflict of Interest

There are not any competing financial interests in relation to this study.

References

- 1 Apóstolo J, Queirós P, Rodrigues M, Castro I, Cardoso D. The effectiveness of non pharmacological interventions in older adults with depressive disorders: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2015;13(6):220-78.
- 2 Barlow DH. *Handbook of Psychological Disorders: A step-by-step treatment manual*. The Guilford Press: New York, USA, 2008.
- 3 Lang U, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013;31:761-77.
- 4 Lambert MJ. *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. John Wiley & Sons: New Jersey, USA, 2013.
- 5 Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosc* 2006;7:137-51.
- 6 Barlow DH. *Abnormal psychology*. Wadsworth: USA, 2005.
- 7 Jiang C, Salton SR. The role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. *Transl Neurosc* 2013;4(1):46-58.
- 8 Villanueva R. Neurobiology of Major Depressive Disorder. *Neural Plasticity* 2013;01-07.
- 9 Michel T. Altered glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in the brain of patients with depressive disorder: A comparative post-mortem study. *European Psychiatry* 2008;23:413-420.
- 10 Cytokine index. Pirog, K. A., Goldman, S. R. Y. Peppo Tech Inc. 3^aed., 2010.
- 11 Gazal M et al. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry Research* 2013;26(13):1-14.

- 12 Gabbard GO. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2000;177:117-22.
- 13 Ristevska-Dimitrovska G et al. Different serum BDNF levels in depression: results from BDNF studies in Fyr Macedonia and Bulgaria. *Psychiatr Danub* 2013;25(2):123-27.
- 14 Neto FL et al. Neurotrophins role in Depression Neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(4):530-52.
- 15 Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2015;15(174):432-40.
- 16 Zhang X et al. Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharm & Biol Psych* 2008;(32):886-90.
- 17 Martino M et al. NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. *Psychoneuroendocrinology* 2013;(38):1824-28.
- 18 Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(5):493-6.
- 19 Sheehan DV, Lecrubier Y. M.I.N.I. 5.0.0 Brazilian version / DSM IV. 1999.
- 20 Beck AT. *Depression: causes and treatment*. University of Pennsylvania Press: Philadelphia, USA, 1967.
- 21 Gomes-Oliveira M et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34:389-34.
- 22 Hulley SB. *Designing Clinical Research*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA, 2007.

- 23 Buttenschøn HN, Foldager L, Elfving B, Poulsen PP, Uher R, Mors O. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J Affect Disord* 2015;1(83):287-94.
- 24 Takebayashi M et al. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;(9):607-12.
- 25 Osikowicz M, Longo G, Allard S, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A. Inhibition of endogenous NGF degradation induces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. *Molecular Pain* 2013;9(37):01-13.
- 26 Chen Y-W, Lin P-Y, Tu K-Y, Cheng Y-S, Wu C-K, Tseng P-T. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:925–33.
- 27 Géral C, Angelova A, Lesieur S. From Molecular to Nanotechnology Strategies for Delivery of Neurotrophins: Emphasis on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Pharmaceutics* 2013;5:127-67.

Figure 1 – Flowchart of sample selection process and patients losses of the Random Clinical Trial to psychotherapy models for MDD

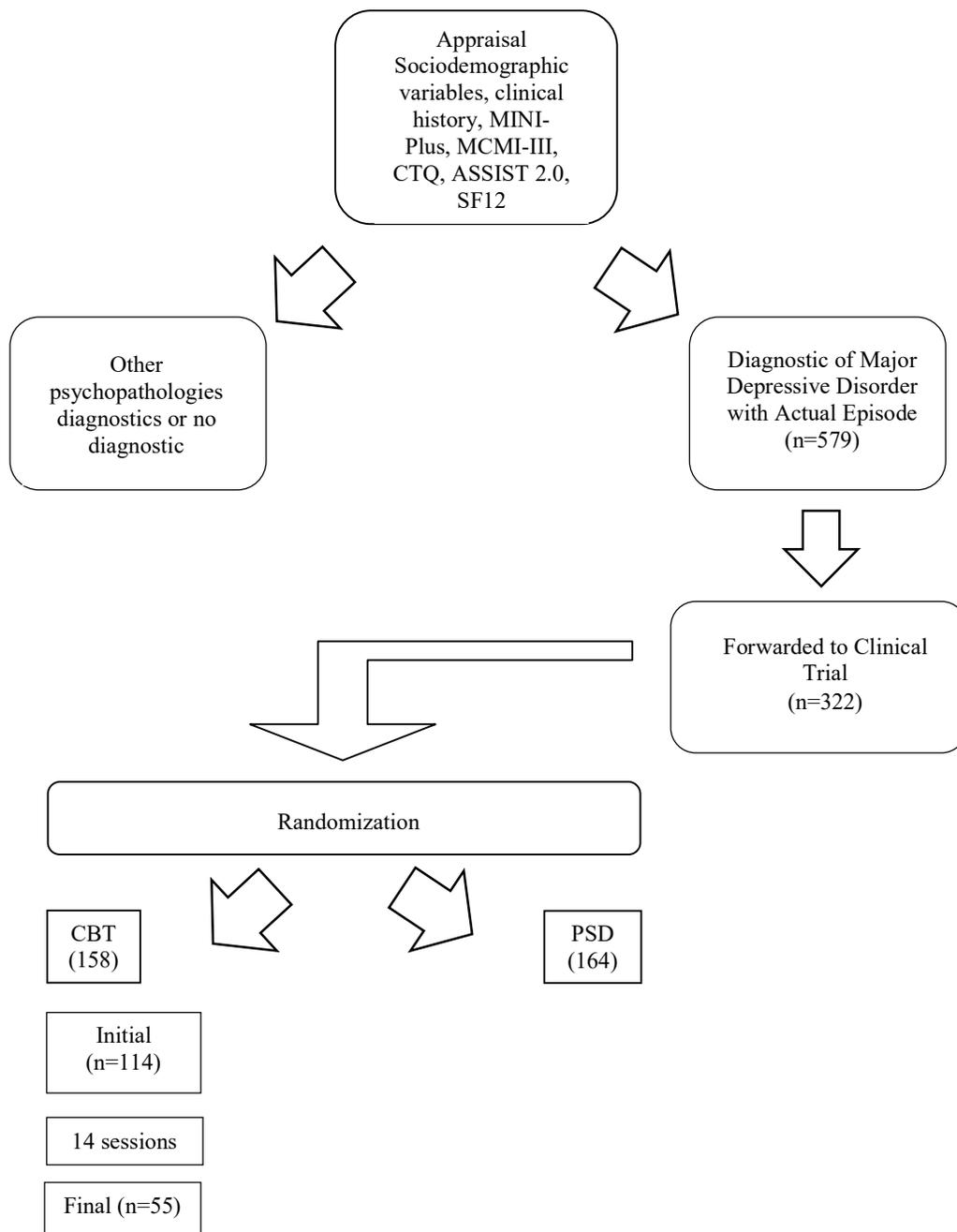


Table 1 – Characteristics of the 42 depressed patients who ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder

Variable	n (%)
Gender	
Male	07 (16.6)
Female	35 (83.3)
Age	
19≤29	18 (42.8)
30≤59	24 (57.1)
Skin Color	
White	32 (76.1)
Non White	10 (23.8)
Years of study	
≤8	13 (30.9)
≥9	29 (69.0)
Socioeconomic class	
C,D,E	23 (54.7)
A,B	19 (45.2)
Job and/or study	
No	14 (33.3)
Yes	28 (66.6)
Some important disease	
No	31 (73.8)
Yes	11 (26.1)
Spinal column disease	
No	30 (71.4)
Yes	12 (28.5)
Hypertension	
No	29 (69.0)
Yes	13 (30.9)
Using some psychiatric medication	
No	38 (90.4)
Yes	04 (09.5)

* BDNF initial and final: 42.

** GDNF initial and final: 41. Delta: 40.

*** NGF initial and final: 41. Delta: 40.

Table 2 – Mean and Standard Deviation of depressive scores at BDI and neurotrophins levels of the 42 depressed patients who ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder

	Mean (SD)			P
	Pre-treatment	Post-treatment	Delta	
BDI	32.26 (11.38)	17.023 (14.55)*	15.238 (13.10)	0.000
BDNF	1.387 (.26)	1.329 (.30)*	.057 (.35)	0.294
GDNF	0.946 (.19)	1.003 (.24)*	-.057 (.24)	0.154
NGF	1.215 (.18)	1.295 (.18)*	-.062 (.19)	0.051

* $p < 0,050$

Figure 2 – Correlation between BDNF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder

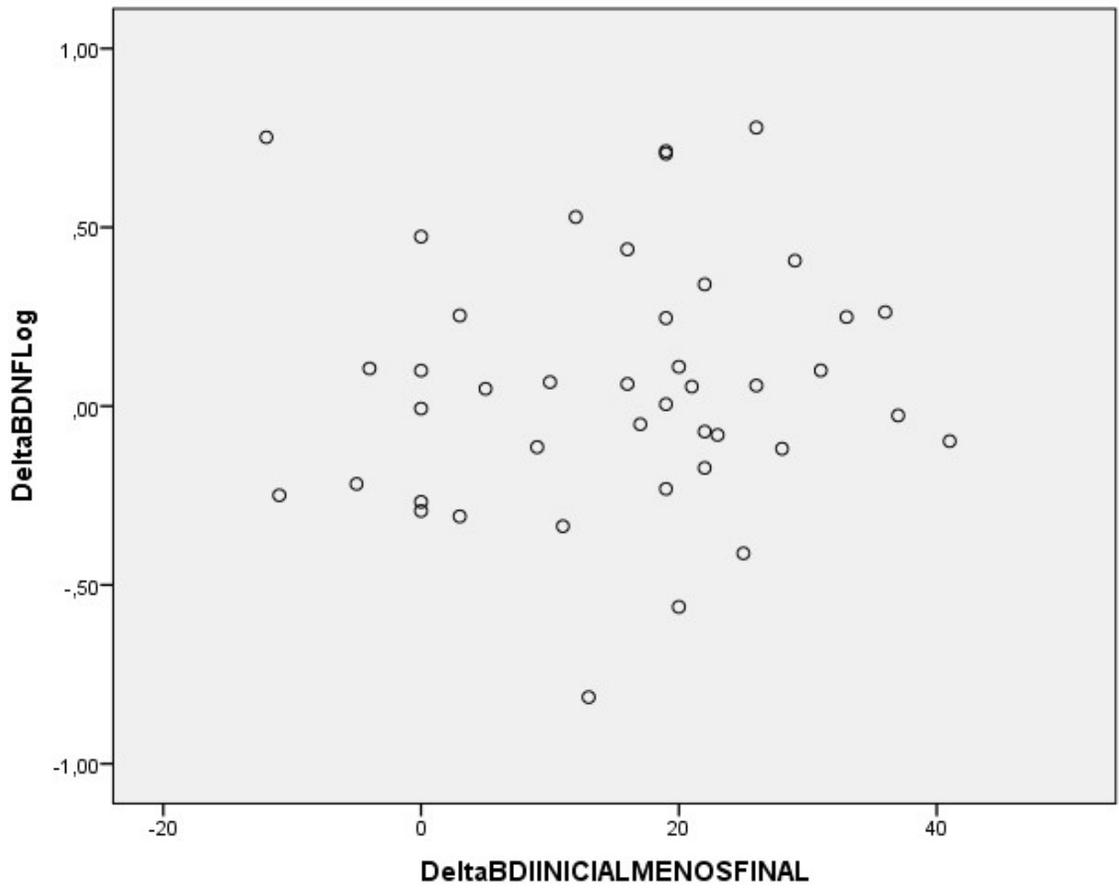


Figure 3 – Correlation between GDNF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder

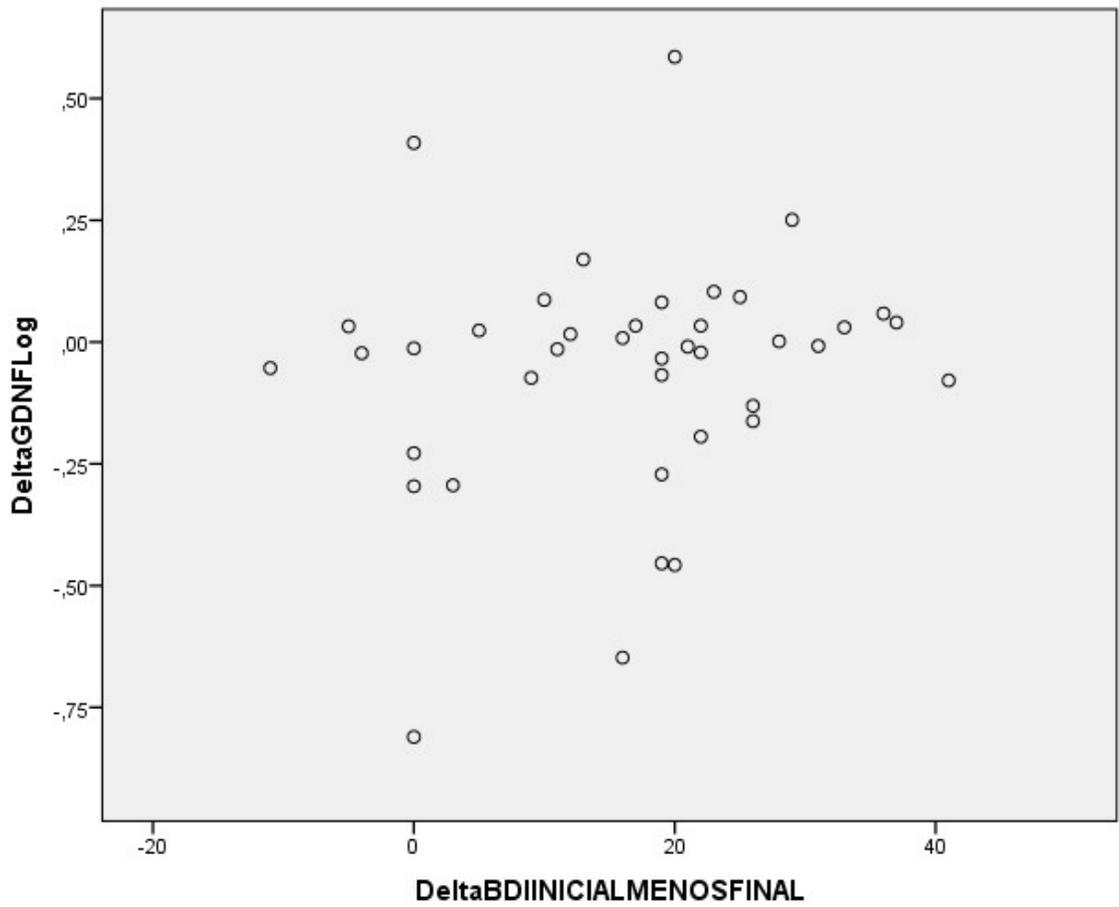
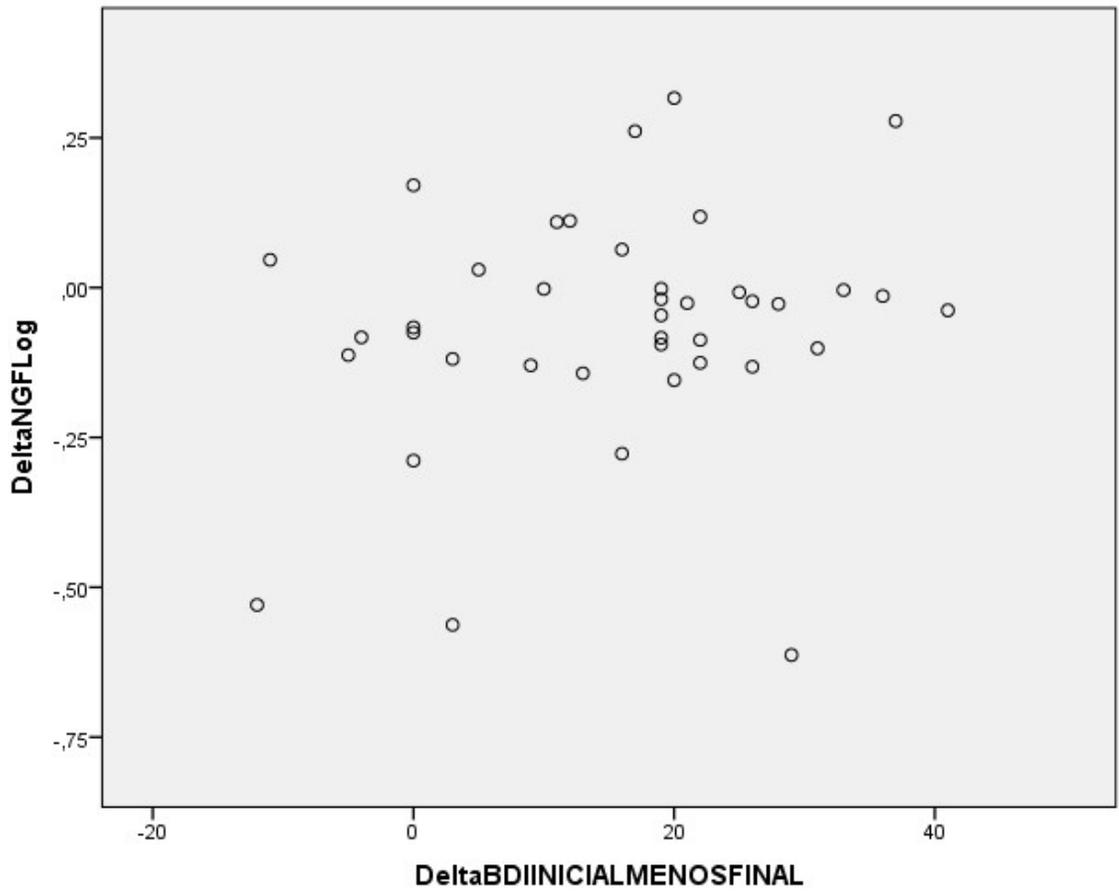


Figure 4 – Correlation between NGF delta and depressive scores delta at BDI of the 42 depressed patients who initiated and ended cognitive-behavior therapy for Major Depressive Disorder



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a elaboração deste Projeto de Doutorado, não foram realizadas modificações quanto aos objetivos e métodos, a fins de agregar valor ao trabalho a partir das informações obtidas. A Qualificação do Projeto ocorreu em outubro de 2017 e a Defesa da Tese em novembro do mesmo ano.

O Artigo 2 foi escrito e publicado previamente ao outro. Afinal, seus objetivos geral e específicos já eram de interesse da Doutoranda desde o curso de Mestrado, sendo desenvolvidos desde então.

Portanto, quanto a Tese, é composta pelo Projeto de Pesquisa de Doutorado, por artigo desenvolvido e aprovado previamente à data de Defesa, e por artigo ainda em processo de revisão para aprovação por todos autores colaboradores.

Cabe destacar, ainda, as experiências do Doutorado frente aos projetos apresentados. A participação particular foi executada desde as avaliações psicológicas, até enquanto terapeuta na parte do Ensaio Clínico referente ao acompanhamento em Terapia Cognitivo-comportamental. A participação como terapeuta ocorreu desde a Iniciação Científica, na Graduação em Psicologia, sob a supervisão da equipe e do orientador deste trabalho. Já as atividades de avaliadora tiveram início após a obtenção do grau de Psicóloga. Assim, houve participação direta em todas as etapas dos projetos; na coleta de dados com os pacientes que se configuram amostra de pesquisa, bem como na análise e interpretação posterior destes dados.

A partir do pressuposto de que toda pesquisa científica deve ter como objetivo final devolver para a sociedade as informações obtidas a nível de que possam ser compreendidas, o conteúdo desta Tese pode ser utilizado visando melhorias nos serviços públicos de atendimento a esta população.

A Tese, acredita-se, cumpriu o objetivo *a priori* dos projetos envolvidos para promover melhorias do modelo de atenção psicossocial oferecido na cidade de Pelotas/RS aos pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Afinal, o tempo transcorrido entre as avaliações psicológicas e, quando foi o caso, psiquiátrica, até o início do tratamento em psicoterapia foi menor quando comparado a outros serviços de saúde da cidade e região. Além disso, todo o suporte em saúde foi oferecido integralmente pelo Sistema Único de Saúde, facilitando a adesão dos pacientes de diversas classes socioeconômicas. permitindo acurada observação de alguns parâmetros biológicos e psicossociais da depressão. Como benefícios indiretos deste trabalho, podem, então, ser considerados os seguintes: elencar trará subsídios para elencar um conjunto mínimo de habilidades e conhecimentos que podem agregar ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior; compreensão do paciente enquanto ser biopsicossocial.

ANEXOS

Anexo A – Quadro de Revisão de Literatura do Artigo 1

Autor	Ano	Amostra	Tipo de Estudo	Instrumentos	Resultados
Emerson	1985	Estudantes universitários (68 homens e 70 mulheres)	Revisão Narrativa e Transversal	BSRI; Questionário de Enfrentamento para Depressão; <i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i> (CES-D)	Homens e homens tipificados como masculinos apresentaram maior intolerância à depressão. Sem diferenças nos escores da CES-D
Swami	2012	1218 pessoas entre 18 e 78 anos	Transversal	<i>Attitudes Towards Seeking Professional Psychology Help Scale; Psychiatric Skepticism Scale; 8-item Anti-Scientific Subscale of the New Age Beliefs Scale</i>	As mulheres apresentaram maior propensão a dizer que estavam deprimidas em comparação com os homens
Nolen-Hoeksema, Larson & Grayson	1999	Adultos de 25 a 75 anos	Coorte	BDI; <i>17-item Hamilton Rating Scale for Depression</i> (HRSD); <i>Affirmation Scale; Perceived Mastery Scale; Response Styles Questionnaire</i>	Tensão crônica, percepção de baixa maestria e estilo de enfrentamento ruminativo foram mais comuns entre mulheres do que em homens
Kleinke, Stanesky & Mason	1982	Estudantes universitários	Transversal	BDI; Questionário de Enfrentamento para Depressão	Mulheres relataram mais sintomas de choro, apetite, fumo, irritabilidade e culpa quando comparadas com os homens, os quais relataram mais agressividade e envolvimento em comportamentos sexuais
Hammen & Padesky	1977	-	-	BDI	Homens com maiores prevalências de sintomas somáticos e cognitivos em comparação à mulheres

Anexo B – Quadro de Revisão de Literatura do Artigo 2

Autor	Ano	Amostra	Tipo de estudo	Instrumentos	Neurotrofina	Intervenção	Resultados
Ristevska-Dimitrovska et al	2013	10 pacientes e 10 controles; 23 pacientes e 23 controles	Caso-controle em duas amostras	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>	BDNF	Sertralina, Paroxetina ou Venlafaxina	Para a menor amostra, não houveram diferenças nos níveis de BDNF. Para a outra, houve aumento nos níveis após o tratamento, assemelhando-se aos níveis nos controles
Takebayashi et al	2006	39 pacientes TDM, 17 pacientes T.Bipolar, 56 controles	Transversal	-	GDNF	-	Níveis de GDNF significativamente menores em pacientes do que em controles
Zhang et al	2008	76 pacientes, 50 controles	Caso-controle	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>	GDNF	Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina ou Venlafaxina	Associação estatisticamente significativa entre aumento nos níveis de GDNF com redução na sintomatologia
Martino et al	2013	30 pacientes, 30 controles	Caso-controle	<i>Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania rating scale</i>	NGF	Duloxetina	Antes da intervenção, pacientes tinham níveis menores de NGF comparados aos controles. Após, os níveis de NGF reduziram significativamente para pacientes que fizeram 12 semanas de acompanhamento

Anexo C – Beck Depression Inventory-II

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

1. Tristeza

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

2. Pessimismo

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

3. Fracasso passado

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

4. Perda de prazer

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

5. Sentimentos de culpa

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

6. Sentimentos de punição

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

7. Auto-estima

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

8. Autocrítica

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

9. Pensamentos ou desejos suicidas

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

10. Choro

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

11. Agitação

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

12. Perda de interesse

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

13. Indecisão

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

14. Desvalorização

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

15. Falta de energia

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

16. Alterações no padrão de sono

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

17. Irritabilidade

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

18. Alterações de apetite

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

19. Dificuldade de concentração

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

20. Cansaço ou fadiga

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

21. Perda de interesse por sexo

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

Anexo D – Bem Sex Role Inventory

Estamos fazendo uma pesquisa para tentar verificar como as pessoas se percebem em relação a algumas características. Não há respostas certas ou erradas.

Observe que a escala vai do nº 1 (que significa que a característica nunca é verdadeira) até o nº 7 (que significa que a característica é sempre verdadeira). Não deixe nenhuma característica sem a sua resposta.

-----1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 -----7 -----

Nunca	Muito	Raramente	Ocasional-	Freqüente-	Muito	Sempre
verdadeira	raramente	verdadeira	mente	mente	freqüen-	verdadeira
	verdadeira		verdadeira	verdadeira	mente	
					verdadeira	

Analisando atentamente se cada uma das características abaixo é verdadeira em relação a você, responda utilizando as 7 opções apresentadas acima.

Coloque o número da opção dentro dos (). Não deixe nenhuma em branco.

Os itens do BSRI se distribuem da seguinte forma:

Escala Feminina: 02, 05, 08, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59.

Escala Masculina: 01, 04, 07, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46, 49, 52, 55, 58.

Eu sou uma pessoa:

- | | | | |
|-------------------|-----|----------------------|-----|
| 1. Valente | () | 41. Caridosa | () |
| 2. Romântica | () | 42. Queixosa | () |
| 3. Ponderada () | | 43. Galanteadora | () |
| 4. Influyente | () | 44. Meiga | () |
| 5. Feminina | () | 45. Coerente | () |
| 6. Vulgar | () | 46. Auto-suficiente | () |
| 7. Combativa() | | 47. Fiel | () |
| 8. Prendada | () | 48. Mesquinha | () |
| 9. Sociável | () | 49. Popular | () |
| 10. 10. Viril | () | 50. Sensível | () |
| 11. Carinhosa | () | 51. Autodisciplinada | () |
| 12. Invejosa | () | 52. Argumentadora | () |
| 13. Arrojada | () | 53. Suave | () |
| 14. Vaidosa | () | 54. Grosseira | () |
| 15. Responsável | () | 55. Experiente() | |
| 16. Liberal | () | 56. Graciosa | () |
| 17. Emotiva | () | 57. Tagarela | () |
| 18. Leviana | () | 58. Autoconfiante | () |
| 19. Dominadora | () | 59. Amável | () |
| 20. Doce | () | 60. Esforçada | () |
| 21. Cínica | () | | |
| 22. Atlético | () | | |
| 23. Sonhadora | () | | |
| 24. Otimista | () | | |
| 25. Líder | () | | |
| 26. Dócil | () | | |
| 27. Fofoqueira() | | | |
| 28. Livre | () | | |
| 29. Delicada | () | | |
| 30. Negligente() | | | |
| 31. Namorada | () | | |
| 32. Sentimental | () | | |
| 33. Organizada | () | | |
| 34. Competidora | () | | |
| 35. Terna | () | | |
| 36. Espontânea | () | | |
| 37. Masculina | () | | |
| 38. Charmosa | () | | |
| 39. Amigável | () | | |
| 40. Poderosa | () | | |

Anexo E – Protocolo de tratamento para depressão

O presente protocolo se divide em 14 sessões de Terapia Cognitivo-Comportamental de **frequência semanal**, segundo o Modelo Beck em 14 sessões. Cada sessão terá duração de **50 minutos**. Em cada encontro, terapeuta e paciente terão tarefas e objetivos a serem alcançados.

Sessão	Objetivos
1	Estabelecimento da aliança terapêutica e contextualização do terapeuta
2	Fortalecimento da aliança terapêutica e Psicoeducação do TDM
3	Fortalecimento da aliança terapêutica e Psicoeducação do Modelo
4	Psicoeducação do Modelo e auto-monitoramento
5	Apresentação da Conceitualização Cognitiva
6	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
7	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
8	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
9	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
10	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
11	Técnicas cognitivas e/ou comportamentais
12	Término e Prevenção de recaída
13	Término e Prevenção de recaída
14	Término e Prevenção de recaída

Cada sessão possui uma estrutura e passos que facilitam atingir os objetivos propostos em cada sessão e no tratamento. É importante lembrar que este roteiro **deve** ser flexível às condições do paciente. Eventuais atrasos ou avanços podem ocorrer, assim como maneiras distintas de alcançar o objetivo do tratamento (redução de sintomas depressivos e ansiosos alterando o padrão funcional do paciente) são bem-vindas, desde que se moldem às condições do paciente.

Anexo F – Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa

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 G – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações sobre o estudo ao participante

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

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

Qual é o objetivo da pesquisa?

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

Como o estudo será realizado?

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

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

Quais são os riscos em participar?

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

Item importante!

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

O que eu ganho com este estudo?

Você pode se beneficiar pelo tratamento proposto pela equipe de pesquisa que lhe é oferecido sem custo nenhum e de forma rápida, caso este seja o tratamento mais adequado. Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora do transtorno, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

Quais são os meus direitos?

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

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro que:

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

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____

Data: __ / __ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____

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

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas
Fone: 21288404 - 81180444

Anexo H – Contrato Terapêutico



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