

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

MELINA BAZILI MARQUES

**CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E FATOR
DE NECROSE TUMORAL- ALPHA (TNF- α) COM A SEVERIDADE DE SINTOMAS
DEPRESSIVOS EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA COGNITIVO-
COMPORTAMENTAL (TCC).**

MELINA BAZILI MARQUES

**CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E
FATOR DE NECROSE TUMORAL- ALPHA (TNF- α) COM A SEVERIDADE DE
SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA
COGNITIVO-COMPORTAMENTAL (TCC).**

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

Orientadora: Carolina David

Wiener

Pelotas

2015

RESUMO

A depressão refere-se a uma patologia caracterizada por uma diminuição de humor persistente e uma redução na capacidade de sentimento de satisfação e prazer, reduzindo substancialmente a qualidade de vida e resultando, assim, em prejuízos sociais e econômicos, tendo uma prevalência na população de 17%. Nos últimos anos, importantes progressos têm sido feitos no tratamento da depressão, contudo, uma parcela desta população é refratária aos tratamentos, fazendo com que este quadro se torne crônico e sem remissão, e não sendo tratado pode conduzir ao suicídio.

Muitas evidências amparam o papel das citocinas na depressão pois estas moléculas são responsáveis por comportamentos exibidos durante doenças infecciosas, tais como letargia, sonolência, fadiga, falta de interesse, falta de apetite e menor concentração, os quais são similares a muitos sintomas descritos na síndrome depressiva.

Para o tratamento da depressão, entre os diversos modelos de intervenção, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem se mostrado bastante eficaz por ser um modelo breve, passível de pesquisas de resultados e onde a diminuição dos sintomas pode ser evidenciada em curto período de tempo. Uma vez que este modelo tem se mostrado eficaz na remissão de sintomas depressivos, resta a necessidade de investigações que avaliem se a TCC também é capaz de influenciar na regulação neuroquímica e inflamatória.

Trata-se de um estudo clínico randomizado da cidade de Pelotas-RS. É realizada punção venosa de 10mL para separação de material biológico para as análises bioquímicas, que serão mensurados através da técnica de ELISA.

Palavras-chave: TNF- α , IL-6, TCC

ABSTRACT

Depression refers to a condition characterized by a decrease in persistent mood and a reduction in the ability to satisfaction sense and pleasure substantially reducing quality of life and, thus resulting in economic and social losses, having a prevalence in 17%. In recent years, major advances have been made in the treatment of depression, however, a portion of this population is refractory to treatment, making this frame becomes chronic and unremitting and being untreated can lead to suicide.

A lot of evidences reinforce the role of cytokines in depression because these molecules are responsible for behaviors exhibited during infectious diseases such as lethargy, drowsiness, fatigue, lack of interest, lack of appetite and lower concentrations, which are similar to many symptoms described in the depressive syndrome.

For depression treatment, among many intervention, cognitive behavioral therapy (CBT) has proven to be quite effective for a short model, capable of research results and where the reduction of symptoms may be seen in short time. Once this model has proven effective in the remission of depressive symptoms, there remains the need for investigations to assess whether CBT is also able to influence the inflammatory and neurochemical regulation.

This is a randomized clinical study in the city of Pelotas. It is performed venipuncture 10mL for separating biological material for biochemical analyzes, which will be measured by ELISA.

Keywords: TNF- α , IL-6, CBT.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –Estratégia de revisão bibliográfica.....	13
Tabela 2 – Cronograma.....	20
Tabela 3 – Orçamento.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APESM: Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel

BDI-II: Inventário de Depressão de Beck

CID-10: Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DM: Depressão Maior

DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

HPA: Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

HPG: Hipotálamo-Pituitária-Gonadal

HPT: Tireóide

IL-6: Interleucina-6

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α

Mini Plus: Mini International Neuropsychiatry Interview

SNC: Sistema Nervoso Central

TH: Transtorno de Humor

SUMÁRIO

1. IDENTIFICAÇÃO	10
2. INTRODUÇÃO	10
3. OBJETIVOS.....	12
4. HIPÓTESES.....	12
5. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
6. METODOLOGIA	16
7. REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS.....	24
ARTIGO.....	35

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Correlação entre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) com a severidade de sintomas depressivos em pacientes tratados com terapia cognitivo-comportamental (TCC).

1.2 Mestranda: Melina Bazili Marques

1.3 Orientador: Carolina David Wiener

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Neuroquímica e Injúria Cerebral

1.7 Data: 09 de setembro de 2014

2. INTRODUÇÃO

A depressão é um dos distúrbios psiquiátricos de maior prevalência, acometendo aproximadamente 17% da população. É caracterizada por uma diminuição de humor persistente e perda de interesse e prazer por atividades anteriormente satisfatórias, reduzindo substancialmente a qualidade de vida e resultando, assim, em prejuízos sociais e econômicos. Nos últimos anos, importantes progressos têm sido feitos no tratamento farmacológico da depressão, contudo, uma parcela desta população é refratária aos tratamentos, tornando este quadro crônico e sem remissão, e, se não corretamente tratada, expõe os indivíduos portadores ao risco de suicídio (Tadic et al.,2011).

Interações entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico revelaram conexões bidirecionais entre estes dois sistemas. O SNC regula o sistema imunológico por meio das vias neuronais e neuroendócrinas e, por sua vez, o sistema imunológico sinaliza o cérebro por meio das rotas neurais e humorais (Sternberg, 2000). Células do sistema imunológico expressam receptores para neurotransmissores, tais como catecolaminas e neuropeptídeos, e também para hormônios provenientes de diversos eixos: hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) e o hipotálamo-hormônio do crescimento (Sanders, 2003). Os sistemas nervoso e endócrino exercem um efeito direto sobre o sistema imunológico através destas vias. O sistema imunológico pode também sinalizar o SNC por meio da ação das citocinas (Eskandari et al., 2003). A crescente compreensão sobre a interação entre o sistema imunológico e o sistema neuroendócrino demonstrou que essa interação desempenha um papel em muitas doenças, incluindo doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos (Carney & Freedland, 2003).

Muitas evidências amparam o papel das citocinas na depressão. É sugerido que estas moléculas sejam responsáveis por comportamentos exibidos durante doenças infecciosas, tais como letargia, sonolência, fadiga, falta de interesse, falta de apetite e menor concentração, o que são similares a muitos sintomas descritos na síndrome depressiva (Dantzer et al., 2007). A depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (Zorrilla et al., 2001). Em casos em que a depressão é induzida por estas citocinas inflamatórias, os sintomas desaparecem com a retirada destas citocinas ou com o uso de antidepressivos. Neste caso, o efeito dos antidepressivos é descrito como tendo uma melhor ação em sintomas específicos, como humor deprimido, ansiedade, disfunção cognitiva e dor, ao passo que a ação é menos eficaz em sintomas neurovegetativos (Capuron & Miller, 2004). Devido à complexidade entre as diversas citocinas inflamatórias e fatores tróficos, medidas simultâneas de diversos marcadores neurológicos e imunológicos podem ser úteis na interpretação da interação desses marcadores na depressão.

Para o tratamento da depressão, entre os diversos modelos de intervenção, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem se mostrado bastante eficaz por ser um modelo breve, passível de pesquisas de resultados e onde a diminuição dos sintomas pode ser evidenciada em curto período de tempo. Uma vez que este modelo tem se mostrado eficaz na remissão de sintomas depressivos, resta a necessidade de investigações que avaliem se a TCC também é capaz de influenciar na regulação neuroquímica e regulatória.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os níveis de IL-6 e TNF- α em indivíduos deprimidos que buscarem por tratamento psicoterapêutico no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel, antes relacionando-os com os achados psiquiátricos e psicológicos, com a evolução do quadro clínico e com a gravidade da doença.

3.2 Específicos

- Avaliar os níveis de IL-6 e TNF- α , no baseline e após a intervenção psicoterapêutica;
- Correlacionar os níveis séricos de IL-6 e TNF- α com a gravidade de sintomas depressivos.

4. HIPÓTESES

- Haverá redução da severidade os sintomas depressivos ao longo da psicoterapia
- Quanto menores os níveis de TNF- α e IL-6, maior a remissão dos sintomas depressivos.
- Os níveis de TNF- α e IL-6 serão significativamente reduzidos ao longo do processo terapêutico em relação com a remissão dos sintomas depressivos.

5. REVISÃO DE LITERATURA

As buscas foram realizadas principalmente na base de dados Pubmed, complementadas com referências dos artigos encontrados, de cujo conteúdo utilizaram-se 18 estudos. A estratégia de busca está descrita na tabela abaixo.

Tabela 1. Estratégia de revisão bibliográfica

Base de Dados	Descritores	Artigos Encontrados	Incluídos no Estudo
PubMed	TNF- α and depression	74	3
PubMed	IL-6 and depression	13	3
PubMed	Inflammation and cytokines	120	3
PubMed	Cytokines and depression	354	6
Artigos encontrados nas referências de estudos		38	3

Após definidas as limitações e exclusão dos artigos não relevantes a este tema, foram identificados, até o momento. A seguir, são considerados os principais resultados dos estudos identificados:

Segundo a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, os transtornos do humor (TH) são doenças psiquiátricas em que há um predomínio de alterações de humor e sintomas associados (mudanças de apetite, sono, peso), que perduram por semanas a meses. Entre os TH, encontram-se aqueles em que predominam sintomas de tristeza e anedonia (depressão) e aqueles em que há excitação e euforia (mania).

A depressão é caracterizada, tanto pela SCID-10 como pela American Psychiatric Association (DSM-IV), como um conjunto de sintomas que incluem humor deprimido (tristeza, desesperança), perda de interesse e prazer por atividades anteriormente satisfatórias, diminuição da energia, além de sintomas somáticos como alterações no sono e apetite, o que leva o indivíduo a uma importante falta de ânimo que interfere na sua vida diária. Os indivíduos acometidos pela depressão podem ainda apresentar pensamentos sobre morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio. De acordo com o DSM-IV, a depressão pode evoluir para depressão maior quando este conjunto de sintomas estiver presente por no mínimo duas semanas e causar prejuízo significativo na vida social e/ou ocupacional do indivíduo.

A primeira teoria que surgiu para tentar definir os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos na patofisiologia da depressão foi a hipótese monoaminérgica, que postula que os sintomas depressivos seriam resultado de uma deficiência sináptica nas monoaminas (Duman et al, 2005). No entanto, esta hipótese bastante simplista possui algumas falhas, entre elas não explica a demora na resposta clínica quando da administração de alguns medicamentos antidepressivos (Munzer et al, 2013). Os mecanismos envolvidos nesta desordem ainda não são completamente conhecidos, sabendo-se que existem fatores psicológicos, genéticos e ambientais envolvidos na sua vulnerabilidade (Cutcliffe, 2003).

Recentemente, a depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteínas positivas da fase aguda (Zorrilla et al., 2001). No SNC, as citocinas são responsáveis pela ativação neuroendócrina e neuronal, estas proteínas regulam o crescimento e a proliferação das

células gliais, ativam o eixo HPA, exercendo efeitos nos neurônios produtores de hormônio liberador de corticotrofina e podem atuar nas células endoteliais dos vasos do cérebro ou nas células gliais nos órgãos circunventriculares, induzindo a síntese e a liberação de mensageiros secundários que, por sua vez, ativam os neurônios do hipotálamo (Zorrilla et al., 2001). Além disso, as citocinas inflamatórias também podem afetar o metabolismo dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico (Duman et al, 2005).

Numa revisão publicada na *Biological Psychiatry* é descrito que a Il-6 e o TNF- α podem estar entre os marcadores periféricos mais confiáveis na DM. Os autores, ao mesmo tempo que sugerem que o foco principal sejam as citocinas inflamatórias, que mediam a resposta imune inata, descrevendo que achados no aumento dos marcadores de ativação das células T em pacientes deprimidos levanta a questão de que tanto a resposta imune inata (macrófagos) quanto adquirida (células B e T) podem estar envolvidas (Miller et al, 2009).

De acordo com o estudo de metanálise realizado por Dowlati e colaboradores tanto a Il-6 quanto o TNF- α são possíveis marcadores da DM é reforçada, uma vez que são descritos níveis significativamente aumentados destas mesmas citocinas quando comparados com os controles (Dowlati et al, 2010). Ambos marcadores inflamatórios são descritos como sendo proteínas de fase-aguda secretadas na corrente sanguínea em resposta à desafios imunológicos e o aumento dessas citonas inflamatórias na inexistência de infecção ou injúria tecidual são considerados anormais (Dofferhoff et al, 1991). A Il-6 é secretada por macrófagos e monócitos para estimular a diferenciação e proliferação das células B (Hodgkin et al, 1998) e o TNF- α por macrófagos, mastócitos e células *natural killer* com o efeito de estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores de prostaglandinas dos macrófagos (Lindemann, 1991), são vistos que tais marcadores podem ser medidos periféricamente sem prejuízo.

A TCC ajuda a modificar atitudes disfuncionais, pensamentos automáticos e estratégias cognitivas que ajudam a transformar os problemas causados pela depressão no quesito cognitivo, de baixa auto-estima, baixa reavaliação e controle de situações estressantes (Lester & Beck, 1976), levando isso em conta é compreensível o porquê dos processos psicológicos durante a TCC mostrarem alterações paralelas com os níveis das citocinas já que diversos estressores psicossociais são garantidos de melhora (Kéri et al, 2014). Uma vez que não foi encontrado nenhum estudo que mostre o efeito da TCC sobre os níveis de citocinas inflamatórias, torna-se relevante avaliar o efeito desta psicoterapia sobre um componente biológico.

6. METODOLOGIA

6.1 Delineamento

O estudo segue um delineamento de estudo clínico randomizado da cidade de Pelotas-RS, e faz parte de um estudo maior em andamento intitulado “Processo Terapêutico, Fatores Psicossociais e Biológicos em Dois Modelos de Psicoterapia para Depressão” no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental em Pelotas, RS

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

Adultos que buscarem por tratamento psicoterapêutico no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel (APESM).

6.2.1 Critérios de inclusão

Idade entre 18 e 60 anos;
Diagnosticado com depressão maior;
Aceitar a coleta de material biológico.

6.2.2 Critérios de exclusão

Em tratamento psicoterapêutico/farmacológico;
Risco de suicídio;
Usuário de substância psicoativa;
Diagnóstico de depressão secundário.

6.3 Procedimentos e Instrumentos

Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV, Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus) e *Beck Depression Inventory (BDI)-II*. Este último foi validado para o Brasil e consiste em 21 questões sobre sintomas depressivos (conforme B). O escore para cada sintoma pode variar de 0 a 4, totalizando a amplitude do escore geral entre 0 e 63 pontos e a interpretação final dos escores sendo: 0-13 mínimo/sem depressão, 14-19 depressão leve, 20-28 depressão moderada, 29-63 depressão grave.

Ainda foi utilizado o ASSIST para excluir os indivíduos que fazem uso abusivo de substâncias psicoativas.

A coleta do material biológico será realizada pela equipe treinada da área da saúde através de punção venosa de 10 mL no 1º, 10º e 16º encontros, no qual entrevistadores treinados (psicólogos ou psiquiatras) aplicam os instrumentos e avaliação diagnóstica.

6.3.1 Desfecho primário

1. Interleucinas
2. Sintomas Depressivos

6.3.2 Desfecho secundário

Como variáveis de desfecho secundário, foram avaliados: sexo, idade, risco de suicídio e comorbidades psiquiátricas.

6.4 Análise 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, será utilizado o aplicativo *Open Data Kit Collect* 1.1.7. Para os dados estatísticos, será utilizado o programa *SPSS* 21.0.

A análise inicial terá como objetivo obter frequências das variáveis independentes, a fim de caracterizar a amostra do estudo. Será feita uma análise de significância estatística para verificar diferenças da redução de sintomatologia depressiva com as diferenças entre os níveis séricos das neurotrofinas estudadas entre os momentos intervenção através do teste de correlação de Pearson ou Spearman conforme a distribuição dos dados. De acordo com os resultados, é possível que seja necessário a utilização de Regressão Linear para atingir os objetivos do estudo.

Para as análises bioquímicas da amostra, serão dosados os marcadores periféricos de interesse (TNF e IL-6) com os kits comerciais disponíveis (*DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA*) em um leitor de microplacas (*Molecular Devices, EspectraMax 190*), usando o método de ELISA.

6.5 Aspectos éticos

Serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 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 02855312.6.0000.533. Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As pessoas que apresentarem transtornos psiquiátricos receberão encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel.

6.5.1. Riscos

Os riscos para os participantes são mínimos, uma intervenção psicoterapêutica será realizada por psicólogos treinados e experientes, além destes serem orientados e supervisionados por psicólogos e psiquiatras com ampla experiência nos modelos propostos. A coleta de material biológico será realizada por uma equipe treinada da área da saúde com material descartável e asséptico.

6.5.2 Benefícios

Tadić A, Wagner S, Gorbulev S, Dahmen N, Hiemke C, Braus DF, Lieb K. Peripheral blood and neuropsychological markers for the onset of action of antidepressant drugs in patients with Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*, 2011.

Sternberg EM. Does stress make you sick and belief make you well? The science connecting body and mind. *Ann N Y Acad Sci.*, 2000.

Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(6):251-65. Epub 2003

Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*, 2003.

Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 2007.

Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* 2001

Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- α . *Biol Psychiatry*, 2004

Duman CH, Duman RS. Neurobiology and treatment of anxiety: signal transduction and neural plasticity. *Handb Exp Pharmacol*, 2005.

Munzer A, Sack U, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, Bartsch S, Kirkby KC, Bauer K, Himmerich H. Impact of antidepressants on cytokine production of depressed patients in vitro. *Toxins (Basel)*, 2013.

Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*, 2001.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 2009

Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010

Dofferhoff AS, Vellenga E, Limburg PC, van Zanten A, Mulder PO, Weits J. Tumour necrosis factor (cachectin) and other cytokines in septic shock: a review of the literature. *Neth J Med*, 1991

ANEXOS

A - ASSIST

Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test – ASSIST – Teste para triagem do envolvimento com fumo, álcool e outras drogas

1 – Na sua vida, qual (is) dessas substâncias você já usou? (SOMENTE USO NÃO-MÉDICO)	NÃO	SIM
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	
c. Maconha (baseado, erva, hashish...)	0	
d. Cocaína, crack (pó, pedra, branquinha, nuvem...)	0	
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	
j. Outras, Especificar: _____	0	

2 – Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (Primeira droga, depois a segunda droga, etc)	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, hashish...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína, crack (pó, pedra, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

B – 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 no item 18 (alterações no apetite).

1. Tristeza

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

2. Pessimismo

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

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 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 Estão 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 as muitas das coisas que costuma fazer.

3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

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.

C – 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

D – Parecer do Comitê de Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Católica de Pelotas - UCPel

PROJETO DE PESQUISA

Título: PROCESSO TERAPÊUTICO EM PSICOTERAPIAS PARA DEPRESSÃO

Área Temática:

Pesquisador: RICARDO AZEVEDO DA SILVA

Versão: 1

Instituição: SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA
E CULTURA (SPAC)

CAAE: 02855312.6.0000.5339

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 06006

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.

F – BAI

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdôme				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

G- OQ-45

Outcome Questionnaire (OQ®-45.2)

Instructions: Looking back over the last week, including today, help us understand how you have been feeling. Read each item carefully and mark the box under the category which best describes your current situation. For this questionnaire, work is defined as employment, school, housework, volunteer work, and so forth.

Name: _____ Age: _____ Yrs
 Sex
 M F
 ID# _____

Session # _____ Date ____/____/____

	Never	Rarely	Sometimes	Frequently	Almost Always	SD	IR	SR
1. I get along well with others.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0		<input type="checkbox"/>	
2. I tire quickly.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
3. I feel no interest in things.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
4. I feel stressed at work / school	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
5. I blame myself for things.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
6. I feel irritated.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
7. I feel unhappy in my marriage / significant relationship.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
8. I have thoughts of ending my life.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
9. I feel weak.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
10. I feel fearful.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
11. After heavy drinking, I need a drink the next morning to get going. (if you do not drink, mark "never")	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
12. I find my work / school satisfying.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
13. I am a happy person.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
14. I work / study too much.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
15. I feel worthless.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
16. I am concerned about family troubles.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
17. I have an unfulfilling sex life.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
18. I feel lonely.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
19. I have frequent arguments.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
20. I feel loved and wanted.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
21. I enjoy my spare time.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
22. I have difficulty concentrating.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
23. I feel hopeless about the future.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
24. I like myself.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
25. Disturbing thoughts come into my mind that I cannot get rid of.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
26. I feel annoyed by people who criticize my drinking (or drug use) (if not applicable, mark "never")	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
27. I have an upset stomach.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
28. I am not working /studying as well as I used to.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
29. My heart pounds too much.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
30. I have trouble getting along with friends and close acquaintances.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
31. I am satisfied with my life.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
32. I have trouble at work / school because of drinking or drug use. (if not applicable, mark "never")	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
33. I feel that something bad is going to happen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
34. I have sore muscles.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
35. I feel afraid of open spaces, of driving, or being on buses, subways, and so forth.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
36. I feel nervous.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
37. I feel my love relationships are full and complete.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
38. I feel that I am not doing well at work / school	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
39. I have too many disagreements at work / school.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
40. I feel something is wrong with my mind.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
41. I have trouble falling asleep or staying asleep.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
42. I feel blue.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
43. I am satisfied with my relationships with others.	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0			
44. I feel angry enough at work / school to do something I might regret.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
45. I have headaches.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			
						Total=		

Developed by Michael J. Lambert, Ph.D. and Gary Burgett, Ph.D.
 © Copyright 1990 American Professional Credentialing Services L.L.C.
 All Rights Reserved. License Required For All Uses.

For More Information:

American Professional Credentialing Services LLC
 E-mail: APC5@EROLS.COM
 Web: WWW.OQFAMILY.COM
 Toll-Free: 1-800-461-SCORE (1-800-447-2673)
 Fax/Voice: 1-475-366-0885

ARTIGO

CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E FATOR DE NECROSE TUMORAL- α (TNF- α) COM A SEVERIDADE DE SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL (TCC): ESTUDO PRELIMINAR EM MULHERES.

Melina Bazili Marques^a, Fernanda Moreira Pedrotti^a, Ricardo Azevedo Silva^a, Karen Jansen^a, Jean Pierre Oses^a, Carolina David Wiener^{a*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento - Universidade Católica de Pelotas. Pelotas, RS.

Resumo

A depressão maior (DM) é um distúrbio psiquiátrico grave, com prevalência de aproximadamente até 15% da população em geral, que prejudica os desempenhos profissionais e sociais do seu portador. A depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral- α TNF- α . Neste estudo avaliamos os níveis séricos de IL-6 e TNF- α (pelo método de *ELISA*) em mulheres deprimidas, no *baseline* e após a TCC, correlacionando com a gravidade dos sintomas depressivos. Este é um estudo preliminar envolvendo mulheres deprimidas provenientes de um ensaio clínico randomizado, envolvendo pacientes de 18 a 60 anos. O presente estudo verificou que os níveis séricos de IL-6 e TNF- α não alteraram significativamente em mulheres deprimidas ao longo das 14 sessões de TCC. Entretanto, encontramos melhora significativa na severidade de sintomas depressivos após a intervenção psicoterapêutica.

Introdução

A depressão maior (DM) é um distúrbio psiquiátrico grave, com prevalência de aproximadamente até 15% da população em geral, que prejudica os desempenhos profissionais e sociais do seu portador (Luca et al., 2013). A maior prevalência de depressão em mulheres em relação aos homens tem sido amplamente estudada (Kessler et al., 2003; Chapman et al., 2009; Gazal et al., 2013) uma vez que a prevalência desse transtorno é estimada em até 3 vezes maior em mulheres em relação aos homens (Kessler et al., 2003). Níveis inflamatórios podem sofrer variações durante a vida da mulher de acordo com flutuações hormonais devidas ao ciclo menstrual, uso de contraceptivos, menopausa e uso de estrogênio (Cushman et al., 1999; Dreon et al., 2003; Jilma et al., 1997). Esse conjunto de fatores pode influenciar a relação entre depressão e inflamação.

Apesar da fisiopatologia exata permanecer desconhecida, a depressão tem sido associada à ativação do sistema imunológico caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (Howren et al., 2009; Dowlati et al., 2010). Em indivíduos com depressão, essas citocinas proinflamatórias podem ser liberadas pela ativação das células imunes durante o estresse psicológico. Embora existam diversos estudos demonstrando que os sintomas depressivos podem elevar os níveis inflamatórios (Miller et al., 2009), existem também outros que demonstram que o processo inflamatório em si contribui para os sintomas depressivos (Raison et al., 2006). Alguns estudos mostram que menores elevações em sintomas depressivos podem agir como catalizadores para o aumento de níveis inflamatórios induzidos por estresse, níveis estes que promovem agravamento dos sintomas depressivos (Glaser et al., 2003). Sendo assim, as citocinas proinflamatórias representam ser

mediadores primários na comunicação entre o sistema imune e o cérebro, bem como coordenam as mudanças de comportamento necessárias para o seu reestabelecimento e instrumentam as respostas celulares em frente aos desvios imunológicos (Capuron & Miller, 2011).

Estudos sugerem que a administração de antidepressivos em roedores alteram os níveis de citocinas pró-inflamatórias (Roumestan et al., 2007) enquanto estudos em humanos ainda apresentam resultados contraditórios, nem sempre apresentando alteração destes níveis (Hannestad et al., 2011). Embora diversos estudos tenham demonstrado o efeito do tratamento farmacológico para a depressão nos níveis de IL-6 (Jazayeri et al., 2010) e TNF- α (Eller et al., 2008), uma parcela desta população é refratária aos tratamentos, tornando este quadro crônico e sem remissão, e, se não corretamente tratada, expõe os indivíduos portadores ao risco de suicídio (Tadic et al., 2011).

Para o tratamento da depressão, entre os diversos modelos de intervenção, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) tem se mostrado bastante eficaz por ser um modelo breve, onde a diminuição dos sintomas pode ser evidenciada em curto período de tempo (Powell et al., 2008). Estudo realizado por Moreira et al., 2015, demonstrou que a TCC foi eficaz na redução dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , bem como dos sintomas depressivos após 7 sessões de psicoterapia, sem intervenção farmacológica (Moreira et al., 2015). Gazal et al., 2013 também demonstrou que em mulheres deprimidas os níveis séricos de IL-6 sofreram diminuição significativa após 7 sessões de TCC. No entanto, a literatura ainda é escassa em investigações que avaliem a influência da TCC na regulação inflamatória. Sendo assim, este estudo tem o objetivo de avaliar os níveis séricos de IL-6 e TNF- α em mulheres deprimidas, no *baseline* e após a intervenção psicoterapêutica, correlacionando com a gravidade dos sintomas depressivos.

Métodos

Este é um estudo preliminar envolvendo mulheres deprimidas provenientes de um ensaio clínico randomizado, envolvendo pacientes de 18 a 60 anos, realizado no Ambulatório de Pesquisa em Saúde Mental do Programa de Pós Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas-RS. As pacientes foram recrutadas através de divulgação do estudo por cartazes em locais públicos, reportagens em jornais e encaminhamento de outros serviços de saúde mental vinculados ao ambulatório. Foram excluídas aquelas que estavam em tratamento psicoterapêutico/farmacológico, apresentavam risco de suicídio, eram usuárias de substância psicoativa e quando o diagnóstico do transtorno mental for secundário a outra patologia. Este estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, obtendo aprovação sob protocolo 02855312.6.0000.5339.

Na avaliação da classe econômica foram utilizados os critérios da Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas (ABEP). Esta classificação é baseada no acúmulo de bens materiais e escolaridade do chefe de família, e classifica os indivíduos em cinco classes (A, B, C, D e E) (2015). Para avaliar o uso de substâncias utilizou-se o Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Cigarro e outras Substâncias (ASSIST) (Henrique et al., 2004).

Para o diagnóstico da depressão foi realizada entrevista clínica estruturada, utilizando o *Mini International Neuropsychiatric Interview* na versão *Plus* (MINI Plus), que utiliza os critérios do DSM-IV (Sheehan et al., 1998). Para mensurar a severidade dos sintomas depressivos foi utilizado o *Beck Depression Inventory* (BDI)-II, validado para o Brasil e que consiste em 21 questões sobre sintomas depressivos. O escore para cada sintoma pode variar de 0 a 4, totalizando a amplitude do escore geral entre 0 e 63 pontos e

a interpretação final dos escores sendo: 0-13 mínimo/sem depressão, 14-19 depressão leve, 20-28 depressão moderada, 29-63 depressão grave (Beck et al.,1996).

Para mensurar a severidade dos sintomas ansiosos foi utilizado o *Beck Anxiety Inventory* (BAI) é um questionário autoaplicável de múltipla escolha composto por 21 questões, com escores de 0 a 3 para cada questão. O BAI pode ter um resultado máximo de 63 pontos, divididos nas seguintes categorias: 0-7 grau mínimo de ansiedade, 8-15 ansiedade leve, 16-25 ansiedade moderada e 26-63 ansiedade severa (Beck et al., 1988).

O *Outcome Questionnaire* (OQ-45) consiste de 45 itens, incluindo valores de 0-4. Para diminuir resultados tendenciosos sobre as respostas, o instrumento foi construído de forma que maiores escores correspondem a níveis menores de psicopatologia em 9 itens. O escore total varia entre 0 a 180, com maiores escores representando maiores e mais frequentes aflições, problemas interpessoais, menores capacidades de adaptação social e menos frequentes estados emocionais positivos (Lambert et al., 1996).

As mulheres deprimidas foram tratadas com Terapia Cognitiva Comportamental (TCC), composta de 14 sessões estruturadas de acordo com a proposta de Aaron Beck (Beck et al. 1997). Em geral, cada sessão do presente modelo psicoterapêutico segue um roteiro que se inicia pela checagem do humor do paciente, seguida de uma retomada da sessão anterior, estabelecimento da agenda da sessão, revisão das tarefas de casa, discussão dos itens da agenda, estabelecimento da tarefa de casa, resumo final e devolução.

A coleta do material biológico foi realizada pela equipe treinada da área da saúde através de punção venosa na fossa cubital de 10 mL no primeiro e no último encontro da psicoterapia, no qual entrevistadores treinados aplicam os instrumentos e avaliação diagnóstica. O sangue foi centrifugado a 4,000 x g por 10 minutos, para separação do soro

e, então, mantido congelado a -80°C até que as análises fossem realizadas. Os níveis séricos dos marcadores de interesse foram mensurados utilizando os kits comerciais disponíveis de acordo com as instruções do fabricante (*DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA*) em um leitor de microplacas (*Molecular Devices, SpectraMax190*), usando o método de *ELISA*.

As amostras e as respectivas curvas padrão foram incubadas numa microplaca de 96 poços revestida com os anticorpos de interesse (IL-6 ou TNF- α) por 2h em temperatura ambiente. As placas foram lavadas três vezes com a solução tampão de lavagem e então adicionados os anticorpos de detecção, assim foram incubadas por mais 2h em temperatura ambiente. Após outra lavagem, se deu a terceira incubação com estreptavidina por 20min. Em seguida, foram lavadas novamente e incubadas por mais 20min com a solução do substrato (*R&D Systems, Inc., USA*), e então foi adicionada a solução de bloqueio (H_2SO_4). Em seguida, as placas foram colocadas no leitor que determinou as quantidades de IL-6 e TNF- α nas amostras, de acordo com a curva padrão. Essa curva demonstra a relação direta entre a densidade óptica e a concentração sérica das citocinas testadas. Os níveis de IL-6 e TNF- α foram expressos em pg/mL.

Para os dados estatísticos, foram utilizados os programas SPSS 21.0 e GraphPad Prism 6.0. Os níveis séricos de IL-6 e TNF- α não apresentaram uma curva Gaussiana com distribuição normal, portanto utilizamos testes não paramétricos. Para comparação do *baseline* para o pós- intervenção foi utilizado o teste de *Wilcoxon*. Para verificar possíveis correlações entre características clínicas com os níveis séricos de IL-6 e TNF- α foi utilizado a correlação de *Spearman*. Os níveis séricos foram apresentados por mediana e intervalo interquartil. Resultados com p valor ≤ 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Inicialmente 1686 indivíduos procuraram o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas, destes, 915 foram avaliados. Para o ensaio clínico da depressão 322 sujeitos avaliados atingiram os critérios de inclusão e 158 foram randomizados para o modelo de TCC. Destes, 49 foram excluídos antes de iniciar o tratamento. Foram desligados durante o tratamento por motivos de exclusão, abandono ou desistência, 45 sujeitos. Ainda encontram-se em andamento no estudo 7 pacientes e outros 57 já concluíram.

Dos indivíduos que concluíram o tratamento e possuíam dosagem bioquímica de marcadores, 28 mulheres foram avaliadas. Nesse grupo a média de idade foi 32.25 ± 10.20 anos, a maior parte se encontra entre os caucasianos (64.30%) e na classe C (78.60%).

A tabela 1 demonstra que houve melhora na severidade de sintomas depressivos ($p < 0.001$) e ansiosos ($p < 0.001$) do *baseline* para o pós-intervenção. Além disso, houve progresso significativo do paciente durante a TCC ($p < 0.001$).

Em relação aos níveis séricos das citocinas, não houve diferença significativa dos níveis séricos de IL-6 no *baseline* (6.05 (2.85 – 17.15) pg/mL) em relação ao pós-intervenção (5.85 (2.35 – 16.85) pg/mL) ($p < 0.548$) e também não houveram diferenças significativas nos níveis séricos de TNF- α do *baseline* (11.85 (6.30 – 19.15) pg/mL) para o pós-intervenção (22.80 (6.35 – 31.95) pg/mL) ($p < 0.136$). (Tabela 1)

O gráfico 1 demonstra que não houve correlação entre os escores dos sintomas depressivos e ansiosos com os níveis séricos de citocinas no *baseline* e no pós-intervenção.

Além disso, não houve correlação significativa entre a remissão dos sintomas depressivos e as alterações nos níveis séricos de IL-6 ($r = 0.054$; $p = 0.786$) e TNF- α ($r = 0.112$; $p = 0.639$). Entre a remissão dos sintomas ansiosos e as alterações de IL-6 ($r=0.096$; $p= 0.627$) e TNF- α ($r=-0.080$; $p=0.718$) bem como com OQ-45 e IL-6 ($r=0.061$; $p= 0.787$) e TNF- α ($r=-0.194$; $p=0.440$).

Discussão

O presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de IL-6 e TNF- α em mulheres deprimidas, no *baseline* e após a TCC e correlacionar com a gravidade dos sintomas depressivos. Embora não se tenham encontrado alterações nos níveis de IL-6 e TNF- α após a intervenção, houveram alterações significativas nos sintomas depressivos e ansiosos, bem como o progresso dos pacientes durante a TCC.

A inflamação periférica ativa o sistema imune a partir da barreira hematoencefálica de maneiras diretas ou indiretas (Dantzer et al., 2008). Ainda, estudos com animais demonstraram que a administração sistêmica de citocinas pro-inflamatórias podem induzir a expressão central destas no cérebro, o que induz comportamentos característico do transtorno de maneira dependente de dose e tempo. (Quan et al., 1999). Esses achados deram espaço para a teoria que implica possível papel das citocinas na depressão, tanto como causa principal ou como epifenômeno (Schiepers et al., 2005).

Sintomas característicos de infecção como fadiga, distúrbio do sono, anorexia e anedonia são semelhantes aos sintomas neurovegetativos vivenciados no episódio depressivo (Krogh et al., 2013). Um estudo com pacientes que receberam interferon- α (IFN- α), mostrou que a depressão induzida por esta citocina tinha maiores sintomas de retardo

psicomotor e perda de peso, mas menores sintomas de culpa quando comparados com pacientes deprimidos sem problemas clínicos (Capuron et al., 2009). Tais achados suportam outros estudos que sugerem que a ativação imune primária afeta sintomas vegetativos como perda de apetite, insônia e fadiga ao invés de sintomas afetivos como sentimento de culpa e humor deprimido (Duivis et al., 2013; Inagaki et al., 2013). Ainda é importante ressaltar que diversos marcadores inflamatórios podem tanto promover quanto inibir a inflamação (Zakharova and Ziegler, 2005; Scheller et al., 2011).

Em avaliações de pacientes deprimidos em relação a um grupo controle, em que não houveram mudanças significativas nos níveis séricos de IL-6 e TNF- α em mulheres, diversos estudos (Camacho et al., 2014; Brambilla et al., 1998; Becking et al., 2015) demonstram os mesmos resultados, mesmo quando comparado com uso de hormônios, fase do ciclo menstrual e estado pré e pós-menopausa (Vogelzangs et al., 2012).

A TCC aborda comportamentos desajustados através de uma variedade de objetivos orientados a um procedimento sistemático (Beck et al., 1979) e já foi reportada como sendo efetiva em torno de metade dos pacientes com DM (Hollon et al., 2002; Siegle et al., 2006). Esta psicoterapia, em outros estudos, demonstrou melhoras significativas na severidade de sintomas depressivos e alterações significativas nos níveis de citocinas (Moreira et al., 2015; Gazal et al., 2013), bem como em outros marcadores biológicos (Kaufmann et al., 2015). É importante ressaltar o papel da TCC em relação aos sintomas depressivos e marcadores, já que estes podem agir tanto na prevenção de recaídas quanto na estabilidade dos marcadores (Moreira et al., 2015). Em conformidade com esses estudos, foi encontrada significativa melhora nos sintomas depressivos dos pacientes avaliados no nosso trabalho com a intervenção psicoterapêutica.

Alguns outros estudos não observaram mudanças significativas nos níveis séricos

das citocinas em outros tratamentos para depressão, como no tratamento farmacológico. Kim et al., 2007 após tratamento de 6 semanas com antidepressivos (bupropiona, citalopram, mirtazapina, paroxetina e venlafaxina) em pacientes deprimidos, tampouco encontrou diferença entre as mulheres do grupo controle em relação ao grupo deprimido. Também Eller et al., 2007 ao separar o grupo estudado entre aqueles que responderam ao tratamento da DM com uso de escitalopram e aqueles que não responderam, encontrou que os níveis de TNF- α predizem a resposta ao tratamento sendo estes níveis significativamente menores no *baseline* nos que responderam quando comparados com os que não responderam. Entretanto, os valores de TNF- α não diferiram significativamente entre os controles saudáveis quando comparados com o grupo que não respondeu ao tratamento com o antidepressivo. No nosso estudo, os valores de IL-6 e TNF- α também não diferiram significativamente após o tratamento, embora esta tenha sido uma intervenção psicoterapêutica e não farmacológica, como nos estudos acima citados.

Levando em conta a complexidade da regulação do sistema imune e sua relação com diferentes mecanismos inflamatórios, IL-6 e TNF- α apenas mostram uma parte desse sistema na busca por marcadores confiáveis (Volgelzangs et al., 2102). Isso sugere que a inflamação é de fato ligada a depressão, mas ainda não está claro com qual parte do sistema imune está mais criticamente envolvida devido as discrepâncias encontradas na literatura. Outro ponto que pode ser levado em consideração para não encontrarmos alterações nos níveis séricos dos parâmetros inflamatórios avaliados, é o fato de que em mulheres os fatores psicossociais desempenham um papel importante na depressão e podem se sobrepor aos achados biológicos (Vogelzangs et al., 2012).

A limitação do nosso estudo se dá primeiramente devido ao pequeno número de pacientes dosados até o momento. Além disso, não temos como avaliar pacientes que

estivessem sofrendo de algum processo de inflamatório agudo no momento da coleta para que fossem excluídos.

Sendo assim, nosso estudo verificou que os níveis séricos de IL-6 e TNF- α não alteraram significativamente em mulheres deprimidas ao longo das 14 sessões de TCC. Entretanto, encontramos melhora significativa na severidade de sintomas depressivos após a intervenção psicoterapêutica.

Nossos dados, porém, são preliminares e ainda precisam ser validados em grupos maiores para melhor entendimento da correlação dos níveis séricos das citocinas com a DM.

Referências

ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. 2015. Disponível em <http://www.abep.org>. Acesso em: 29 set. 2015

Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (1996). Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation

Beck, A.T., 1997. The past and future of cognitive therapy. *J Psychother Pract Res.* 6, 276-84.

Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 893–897.

Becking, K.; Boschloo, L.; Vogelzangs, N.; Haarman, B. C. M.; Riemersma-van der Lek, R.; Penninx, B.; Schoevers, R. A. 2013. The association between immune activation and manic symptoms in patients with a depressive disorder. *Transl Psychiatry* (2013) 3, e314; doi:10.1038/tp.2013.87

Camacho, A.; Larsen, B.; McClelland, R. L.; Morgan, C.; Criqui, M. H.; Cushman, M.; Allison, M. A. 2014. Association of subsyndromal and depressive symptoms with inflammatory markers among different ethnic groups: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Journal of Affective Disorders* 164 (2014) 165–170

Capuron, L., Fornwalt, F., Knight, B., Harvey, P., Ninan, P., Miller, A., 2009. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J. Affect. Disord.* 119, 181–185.

Capuron, L., Miller, A.H., 2011. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther.* 130 (2), 226—238.

Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd H, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717–722.

Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W., 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 46–56.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457.

Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sci* 2003; 73: 1245–1252.

Duivis, H.E., de Jonge, J.P., Penninx, B.W., Na, B.Y., Cohen, B.E., Whooley, M.A., 2011. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am. J. Psychiatry* 168 (9), 913–920.

Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E (2008). Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 445–450.

Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 445–450.

Gazal, M., Souza, L. D., Fucolo, B. A., Wiener, C. D., Silva, R. A., Pinheiro, R. T., et al. (2013). The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women

experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry Research*, 209(3), 742–745.

Glaser, R., Robles, T., Sheridan, J., Malarkey, W.B., Kiecolt-Glaser, J.K., 2003. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses following influenza vaccination in older adults. *Arch. Gen. Psychiat.* 60, 1009–1014.

Hannestad J, DellaGioia N, Ortiz N, Pittman B, Bhagwagar Z (2011). Citalopram reduces endotoxin-induced fatigue. *Brain Behav Immun* 25: 256–259.

Hannestad, J., Dellagioia, N., et al., 2011a. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 36 (12), 2452—2459.

Henrique IFS, Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni MLS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:199-206.

Hollon, S.D., Thase, M.E., Markowitz, J.C., 2002. Treatment and prevention of depression. *Psychol. Sci. Public Interest* 3, 39–77.

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171–186.

Inagaki, M., Akechi, T., Okuyama, T., Sugawara, Y., Kinoshita, H., Shima, Y., Terao, K., Mitsunaga, S., Ochiai, A., Uchitomi, Y., 2013. Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Sup. Care Cancer* 21 (8), 2097–2106.

Jazayeri S, Keshavarz SA, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Amini H et al (2010).

Effects of eicosapentaenoic acid and fluoxetine on plasma cortisol, serum interleukin-1beta and interleukin-6 concentrations in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 178: 112–115.

Jilma B, Dirnberger E, Loscher I, Rumlmayr A, Hildebrandt J, Eichler HG et al. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 69–75.

Kaufmann, F. N.; Gazal, M.; Thaíse C. Mondin, T.C.; Cardoso, T.; Quevedo, L. Souza, L. D. M.; Jansen, K.; Braganhol, E.; Oses, J.P.; Pinheiro, R. T.; Kaster, M. P.; Silva, R. A.; Ghisleni, G. 2015. Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depression disorder. *Biological Psychology* 110 (2015) 175–181

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication. *J. Am. Med. Assoc.* 289, 3095–3105.

Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication. *J. Am. Med. Assoc.* 289, 3095–3105.

Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress*

Krogh, J.; Benros, M.E.; Jørgensen, M. B.; Vestergaard, L.; Elfving, B.; Nordentoft, M. 2014. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 35 (2014) 70–76

Lambert MJ, Burlingame GM, Umphress V, Hansen NB, Vermeersch DA, Clouse GC, et al. The reliability and validity of the Outcome Questionnaire. *Clin Psychol Psychother* 1996; 3:249-258.

Luca, A., Luca, M., Calandra, C., 2013. Sleep disorders and depression: brief review of the literature, case report, and nonpharmacologic interventions for depression. *Clin Interv Aging*. 8, 1033-9.

Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009a. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 65, 732–741.

Moreira, F.P.; Cardoso, T. A.; Mondin, T.C.; Silva, R.A.; Souza, L.D.; Oses, J.P; Janses, K.; Wiener, C.D. 2015. The effect os proinflammatory cytokines in cognitive behavioral therapy. *J. Neuroim.* JNI-D-14-00327

Powell, V. B.; Abreu, N.; Oliveira, I.R. de; Sudak, D. Cognitive Behavioral therapy for depression. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(Supl II):S73-80

Quan, N., Stern, E.L., Whiteside, M.B., Herkenham, M., 1999. Induction of pro- inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *J. Neuroimmunol.* 93 (1–2), 72–80.

Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H., 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27 (1), 24–31.

Roumestan C, Michel A, Bichon F, Portet K, Detoc M, Henriquet C et al (2007). Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res* 8: 35.

Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S (2011) The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 1813:878–888.

doi:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201–17.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al: The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured psychiatric diagnostic interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(suppl):22–33, 1998

Siegle, G.J., Carter, C.S., Thase, M.E., 2006. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am. J. Psychiatry* 163, 735–738.

Tadic, a.; Wagner, s.; Gorbulev, S. et al. Peripheral blood and neuropsychological markers for the onset of action of antidepressant drugs in patients with Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*, 11:16, (2011).

Vogelzangs, N., Duivis, H.E., Beekman, A.T.F., Kluit, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., Smit, J.H., de Jonge, P., Penninx, B.W.J.H., 2012. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl. Psychiatry* 2, e79.

Zakharova M, Ziegler HK (2005) Paradoxical anti-inflammatory actions of TNF-alpha: inhibition of IL-12 and IL-23 via TNF receptor 1 in macrophages and dendritic cells. *J Immunol* 175: 5024–5033.

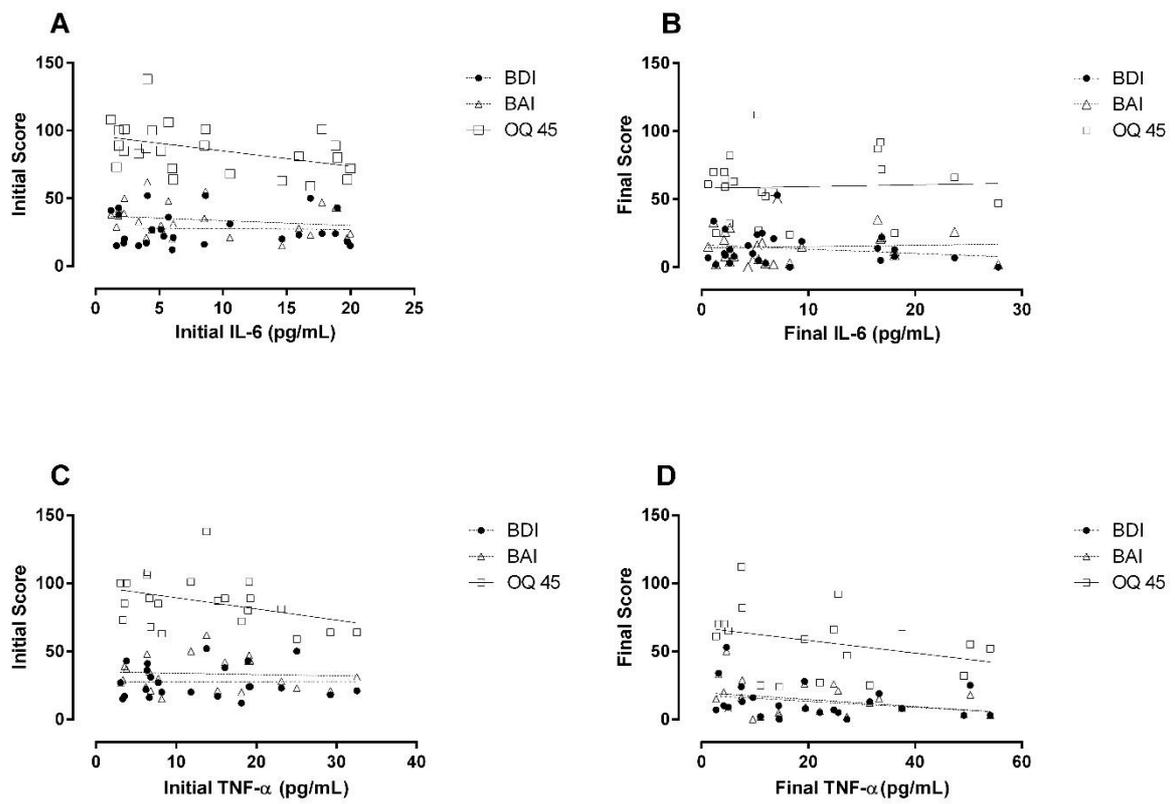
Tabela 1: Mediana e intervalo interquartis da severidade de sintomas e níveis séricos de IL-6 e TNF- α no *baseline* e pós-intervenção em mulheres.

	Baseline	Pos-intervenção	P- valor
Sintomas Depressivos	34.00 (24.00 – 42.75)	10.50 (3.00 – 21.75)	<0.001
Sintomas Ansiosos	23.50 (17.00 – 37.50)	9.50 (3.50 – 20.50)	<0.001
OQ-45	85.00 (72.00 - 100.00)	60.00 (30.75 –70.50)	<0.001
Níveis de IL-6 (pg/mL)	6.05 (2.85 – 17.15)	5.85 (2.35 – 16,85)	0.548
Níveis de TNF-α (pg/mL)	11.85 (6.30 – 19.15)	22.80 (6.35 – 31.95)	0.136

Legenda: OQ-45: Outcome Questionnaire; IL-6: Interleucina-6; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α .

*Análises por Wilcoxon.

GRÁFICO 1



Legenda gráfico 1:

No *baseline*, não houve correlação entre os scores dos sintomas depressivos e os níveis séricos de IL-6 ($r=-0.104$; $p=0.597$) e TNF- α ($r = -0.035$; $p = 0.866$), entre os escores dos sintomas ansiosos e os níveis séricos de IL-6 ($r=-0.106$; $p=0.936$) e TNF- α ($r = 0.029$; $p = 0.890$), assim como com OQ-45 e IL-6 ($r=-0.328$; $p= 0.095$) e TNF- α ($r=-0.393$; $p=0.057$).
Análise por correlação *Spearman*

