

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

**FERNANDA NEUTZLING KAUFMANN**

**IMPACTO DA PSICOTERAPIA COGNITIVA NOS PARÂMETROS**  
**OXIDATIVOS DE PACIENTES COM DEPRESSÃO**

Pelotas

2015

**FERNANDA NEUTZLING KAUFMANN**

**IMPACTO DA PSICOTERAPIA COGNITIVA NOS PARÂMETROS  
OXIDATIVOS DE PACIENTES COM DEPRESSÃO**

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

Orientador: Gabriele C. Ghisleni

Coorientador: Marta O. Gazal

Pelotas

2015

**FERNANDA NEUTZLING KAUFMANN**  
**IMPACTO DA PSICOTERAPIA COGNITIVA NOS PARÂMETROS**  
**OXIDATIVOS DE PACIENTES COM DEPRESSÃO**

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

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

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rachel Krolow Santos Silva Bast

---

Prof<sup>º</sup>. Dr. Hudson Cristiano Wander de Carvalho

---

Orientador – Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gabriele Cordenonzi Ghisleni

## **Agradecimento**

Primeiramente, agradeço à minha família, sem eles eu não estaria aqui e não teria chegado até aqui, meu pai Jairo, minha mãe Cleia, minha vó Marlene e meus irmãos Vitória, Nathália e João Vitor que, muitas vezes, me tiraram da paciência quando eu precisava estudar! Especialmente, quero agradecer ao meu namorado Jonas Erdmann por todo incentivo, por ser o meu melhor amigo e aconselhador! Por todas as vezes que tive um sonho maluco, ele ter sido uma das primeiras pessoas a dizer “- Vai e faz!”, além do meu pai que também me incentiva muito a correr atrás dos meus sonhos. Nossa relação é extremamente rara, muitos não acreditam que existam relacionamentos assim, mas nós estamos aqui para quebrar as regras!

Sobre o laboratório...

Ah sim! Este foi a minha segunda casa, um longo caminho de aprendizagens e bons momentos. Meu refúgio em muitas noites de estudo! Afinal, foram 3,5 anos que tive o prazer de ter uma orientadora especial e incentivadora, Dr<sup>a</sup>. Gabriele Ghisleni, que sempre abriu portas para o novo, que teve vontade e paciência para ensinar alguém que estava entrando para a ciência “crua e nua”, e me fez descobrir um amor incondicional pelo mundo da ciência, das descobertas! Ela foi a peça-chave do meu crescimento profissional, sempre me instigou a pensar, a buscar coisas novas, a melhorar o meu aprendizado, foi a minha mãe na ciência!

Devo um agradecimento especial também à Dr<sup>a</sup>. Manuella Kaster, que foi outro exemplo profissional para mim, com ela muito aprendi e tive a oportunidade de me aproximar mais dos experimentos com animais e entender melhor a neurociência.

Como todo aluno de iniciação científica, tive o prazer de ser escrava da Marta Gazal, hoje minha co-orientadora de mestrado! A ela devo cada experimento, cada

ensinamento, ela também foi minha professora no mundo científico, um exemplo a ser seguido, me ensinou muitas das coisas que aprendi durante esses anos, sempre teve paciência de explicar cada teste, cada cálculo... Sem ela, muita coisa não teria sido possível! E obrigado por ter sido minha conselheira e incentivadora em muitos momentos decisivos dessa vida na ciência! Você foi e é essencial no meu crescimento profissional!

Muitas foram as pessoas especiais que tive oportunidade de conhecer durante esta trajetória, Attila Kofalvi e Samira Cardoso, figuras ilustres que convivi por 6 meses em Portugal, eles também foram essenciais no meu crescimento profissional, na verdade, nunca tinha passado tanto trabalho, precisei me enfrentar e me desinibir para conseguir acompanhar os experimentos, apresentar artigos em inglês, uma imersão em bioquímica. Este foi um desafio necessário para meu futuro, me tornou mais madura e menos medrosa, ou talvez, mais “cara de pau”! Além disso, gostaria de agradecer imensamente a Dr<sup>a</sup>. Luciana Quevedo e a doutoranda Thaíse Mondin pela ajuda e orientação, sempre buscando o melhor para este trabalho.

Enfim, agradeço todos os alunos e professores que passaram pelo laboratório e aos membros componentes do PPG em Saúde e Comportamento pela boa convivência.

**Obrigado!**

## **EU SONHO**

**Eu sonho em ver o sol nascer no horizonte  
Entre os montes  
Eu sonho em ver as flores na primavera  
Ver a beleza sincera de uma nova era**

**Eu sonho em ver o sol no verão  
Aquecendo corações  
Fazendo surgir paixões**

**Eu sonho em ver o outono chegando  
Folhas de árvores caindo  
Pessoas se agasalhando  
Para um inverno rigoroso**

**Eu sonho em sentir o frio no inverno  
Ver a chuva caindo  
E as pessoas sorrindo**

**Eu ouço meus pais falando da vida  
E aí eu penso  
Quero nascer  
Para meu sonho realizar  
Aqui sei que estou protegido  
Mas quero ver  
O que o mundo tem para me dar**

**J.E. (2002)**

## RESUMO

**Introdução:** As psicoterapias cognitivas são efetivas no tratamento da depressão maior (DM) de forma leve à moderada. O estresse oxidativo pode contribuir para a etiologia e progressão da DM. Neste trabalho, nós avaliamos o efeito das psicoterapias cognitivas na remissão dos sintomas e na modulação dos parâmetros de estresse oxidativo.

**Métodos:** A amostra consistiu em 49 pacientes com DM recrutados a partir de um estudo clínico maior que avalia a efetividade das psicoterapias cognitivas, e 49 sujeitos controles sem nenhum histórico de doenças psiquiátricas, recrutados de um estudo de base populacional que avalia o temperamento e transtornos psiquiátricos dos indivíduos e foi recentemente conduzido na cidade de Pelotas-Brasil. Os parâmetros séricos de estresse oxidativo foram avaliados no grupo controle e comparados com o grupo com DM. Os pacientes com DM receberam sete sessões de psicoterapias cognitivas e os parâmetros de estresse oxidativo foram analisados no pré-tratamento, pós-tratamento e seis meses após o término da intervenção (acompanhamento). **Resultados:** As sete sessões de psicoterapias cognitivas foram capazes de reduzir os sintomas depressivos avaliados pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) no pós-tratamento e no período de acompanhamento quando comparados ao pré-tratamento ( $p < 0.001$ ). Em relação aos parâmetros de estresse oxidativo, os pacientes com DM apresentaram maiores níveis de TBARS ( $p < 0.001$ ) e óxido nítrico (ON) ( $p = 0.004$ ) associado com menores níveis do conteúdo de tióis (SH) ( $p = 0.037$ ). Contudo, a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) não foi estatisticamente diferente entre os grupos ( $p = 0.100$ ). Nossos resultados revelaram que as psicoterapias cognitivas foram capazes de prevenir o dano ocasionado pelo estresse oxidativo nos pacientes com DM, reduzindo os níveis de TBARS ( $p < 0.001$ ) no período de acompanhamento e de ON ( $p < 0.001$ ) no pós-tratamento e no acompanhamento, enquanto aumentou o conteúdo total de SH ( $p < 0.01$ ) no pós-tratamento e no acompanhamento. Nenhuma diferença foi observada em relação à atividade da SOD. **Conclusão:** O estresse oxidativo está envolvido na patologia da DM e pode representar um importante mecanismo associado com o melhoramento clínico após o tratamento com as psicoterapias cognitivas.

**Palavras-chave:** Depressão Maior, Psicoterapia cognitiva, estresse oxidativo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cognitive psychotherapies are effective for treating mild to moderate forms of major depressive disorder (MDD). Oxidative stress might contribute to the etiology and progression of MDD. Here, we evaluate the effect of cognitive psychotherapies in symptoms remission and peripheral oxidative stress parameters modulation. **Methods:** The sample consisted of 49 MDD patients recruited from a larger clinical trial that accesses the effectiveness of cognitive psychotherapies, and 49 control subjects without history of psychiatric disorders recruited from a population-base study which evaluates participant's temperament and psychiatric disorders in the city of Pelotas, Southern Brazil. Serum oxidative stress parameters were evaluated in the control group and compared to MDD group. MDD Patients enrolled in seven sessions cognitive psychotherapy had oxidative stress parameters analyzed in the baseline, post-treatment and six-month follow-up. **Results:** Seven sessions of cognitive psychotherapy were able to reduce depressive symptoms evaluated by the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) at the post-treatment and six-month follow-up compared to baseline ( $p < 0.001$ ). Considering the oxidative stress parameters, MDD subjects presented higher levels of TBARS ( $p < 0.001$ ) and nitric oxide (NO) ( $p = 0.004$ ) associated with lower levels of total thiol groups (SH) ( $p = 0.037$ ). However, the activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) was not statistically different between groups ( $p = 0.100$ ). Our data revealed that the cognitive psychotherapy was able to prevent peripheral oxidative damage in MDD patients, reducing the levels of TBARS ( $p < 0.001$ ) in the follow-up and NO ( $p < 0.001$ ) in the post-treatment and follow-up, while increasing the total SH content ( $p < 0.01$ ) in the post-treatment and follow-up. No differences were observed in SOD activity. **Conclusion:** Oxidative stress is involved in MDD pathology and the regulation of oxidative stress parameters might represent an important mechanism associated with the clinical improvement after cognitive psychotherapy.

**Keywords:** Major depression, cognitive psychotherapy, oxidative stress.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Cadeia transportadora de elétrons e produção de Espécies Reativas de Oxigênio .....	30
<b>Figura 2</b> – Estados de oxidação das quinonas .....	31
<b>Figura 3</b> – Reações de Haber Weiss e de Fenton .....	31
<b>Figura 4</b> – Formação de espécies reativas de oxigênio a partir do óxido nítrico .....	33
<b>Figura 5</b> – Etapas da peroxidação lipídica.....	34
<b>Figura 6</b> – Reação catalisada pelas superóxido dismutases .....	35
<b>Figura 7</b> – Reações Catalisadas pela catalase e glutathione peroxidase .....	35
<b>Figura 8</b> – Indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) degrada o triptofano pela via da Quinurenina .....	37
<b>Figura 9</b> – Depressão maior e estresse oxidativo .....	100

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Busca bibliográfica realizada na base de dados do PUBMED .....	25
<b>Tabela 2</b> – Seleção dos estudos sobre o tema .....	40
<b>Tabela 3</b> – Orçamento .....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	Abordagem Centrada na Pessoa
ADA	Adenosina Deaminase
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ATP	Adenosina Trifosfato
BCA	Ácido Biocincônico
CAT	Catalase
Cu <sup>+</sup>	Íon Cobre
CuZnSOD	Superóxido Dismutase Citosólica
DM	Depressão Maior
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DTNB	5,5'-dithio-bis(2-ácido nitrobenzóico)
eONS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
EC-SOD	Superóxido Dismutase Extracelular
ERN	Espécies Reativas ao Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas ao Oxigênio
ERO&N	Espécies Reativas ao Oxigênio e Nitrogênio
Fe <sup>2+</sup>	Íon Ferro
fMRI	Imagem por Ressonância Magnética Funcional
GPx	Enzima Glutathione Peroxidase
GR	Enzima Glutathione Redutase
GSH	Glutathione ( $\gamma$ -Glutamylcysteinylglycine)
GSSH	Glutathione Dissulfeto
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
H <sub>2</sub> O	Água
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
HONO <sub>2</sub>	Ácido Peroxinitroso
IDO	Indoleamina 2,3 dioxigenase
IFN- $\gamma$	Interferon-Gama
IL-6	Interleucina-6

iONS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
L	Radical Lipídeo
L	Litro
LOO <sup>-</sup>	Radical Peroxila
LOOH	Hidroxiperóxido de Lipídeo
LTP	Potenciação de Longa Duração
MDA	Malondialdeído
MDD	Major Depression Disorder
Mg	Miligrama
MINI	Mini Neuropsychiatric International Interview
μmol	Micromol
Mn <sup>2+</sup>	Íon Manganês
MnSOD	Superóxido Dismutase Mitocondrial
NADPH	Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida Adenina
NF-κβ	Fator Nuclear Kappa Beta
NMDA	Receptor N-Metil D-Aspartato
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Trióxido de Nitrogênio
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrito
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrato
nONS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
O <sub>2</sub>	Oxigênio Molecular
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Ânion Radical Superóxido
OH <sup>·</sup>	Radical Hidroxil
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido Nítrico
ON <sup>-</sup>	Radical Óxido Nítrico
ONS	Óxido Nítrico Sintase
ONOO <sup>-</sup>	Peroxinitrito
PCC	Psicoterapia Cognitivo Comportamental
PCN	Psicoterapia Cognitivo Narrativa
SCID	Entrevista Diagnóstica Semi-Estruturada para o DSM-IV
SH	Grupamentos Sulfidrilícos
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	Sistema Nervoso Periférico
SOD	Superóxido Dismutase
RPM	Rotações Por Minuto
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TLR	Receptor Semelhante ao Toll
TNB	2-nitro-5-tiobenzoato
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TH	Transtorno de Humor
U	Unidades
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
XO	Xantina Oxidase
Zn <sup>2+</sup>	Íon Zinco

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>PROJETO.....</b>	<b>18</b>
<b>1. IDENTIFICAÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1. Título .....	19
1.2. Titulação em andamento que designa o autor do trabalho .....	19
1.3. Orientador .....	19
1.4. Instituição .....	19
1.5. Curso .....	19
1.6. Linha de pesquisa .....	19
1.7. Data .....	19
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>4. HIPÓTESES .....</b>	<b>24</b>
<b>5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....</b>	<b>25</b>
5.1. Descritores .....	25
5.2. Artigos encontrados .....	25
<b>6. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>26</b>
6.1. Depressão maior e psicoterapias cognitivas .....	26
6.2. Estresse oxidativo na fisiopatologia da depressão .....	29
6.2.1. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e o consequente dano oxidativo .....	29
6.2.2. Defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas .....	34
6.2.3. O estresse oxidativo na depressão maior .....	36
<b>7. METODOLOGIA .....</b>	<b>45</b>
7.1. Delineamento .....	45

7.2. Cálculo da amostra .....	45
7.3. Participantes .....	45
7.3.1. Seleção amostral do grupo de pacientes com depressão maior .....	45
7.3.1.1. Critérios de inclusão .....	46
7.3.1.2. Critérios de exclusão .....	46
7.3.2. Seleção amostral do grupo controle .....	47
7.3.2.1. Critérios de inclusão .....	47
7.3.2.2. Critérios de exclusão .....	47
7.4. Procedimentos e instrumentos .....	48
7.4.1. Desfecho primário .....	48
7.4.2. Desfecho secundário .....	48
7.4.3. Diagnóstico .....	48
7.4.3.1. Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview .....	48
7.4.3.2. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID) .....	48
7.4.3.3. Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D).....	49
7.4.4. Intervenções .....	49
7.4.4.1. Psicoterapia cognitivo comportamental .....	50
7.4.4.2. Psicoterapia cognitivo narrativa .....	50
7.4.5. Coleta de dados .....	51
7.4.6. Coleta de material biológico .....	51
7.4.7. Análises bioquímicas .....	52
7.4.7.1. Determinação proteica .....	52
7.4.7.2. Formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) .....	52
7.4.7.3. Teste do óxido nítrico (ON) .....	52
7.4.7.4. Atividade da superóxido dismutase (SOD) .....	53
7.4.7.5. Medida do conteúdo total de tióis (SH) .....	53
7.5. Análise de dados .....	53
7.6. Aspectos éticos .....	54
7.6.1. Riscos .....	54
7.6.2. Benefícios .....	54
7.7. Cronograma .....	56
7.8. Orçamento .....	56

<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>9. ARTIGO .....</b>	<b>70</b>
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>97</b>
<b>11. CONCLUSÃO .....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>101</b>
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.....	102
Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.....	105
Anexo C: Carta de aprovação no comitê de ética do projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.....	107
Anexo D: Carta de aprovação no comitê de ética do projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.....	109
Anexo E: Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview.....	111
Anexo F: Entrevista clínica estruturada para os transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID) .....	122
Anexo G: Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D).....	131

## APRESENTAÇÃO

A DM é uma doença psiquiátrica debilitante com altas taxas de morbidade e mortalidade. O tratamento atual para a DM é basicamente medicamentoso, sendo que, em casos de depressão leve a moderada, as psicoterapias podem ser associadas ao tratamento.

Existem diversas hipóteses para explicar a etiologia e patologia da DM. Uma hipótese mais recente é a do aumento de espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio (ERO&Ns) levando ao estresse oxidativo e consequente dano aos substratos celulares, tanto em nível de sistema nervoso central quanto na periferia do organismo.

Portanto, este trabalho busca avaliar se a DM está acompanhada de uma desregulação periférica nos parâmetros de estresse oxidativo e se a intervenção com sete sessões de psicoterapias cognitivas: psicoterapia cognitiva comportamental (PCC) ou psicoterapia cognitivo narrativa (PCN), são capazes de modular estes parâmetros.

Desta forma esta dissertação apresenta uma breve introdução sobre o assunto, seguida pela fundamentação teórica e revisão bibliográfica. Posteriormente expõem-se os objetivos e hipóteses deste trabalho, seguido pela metodologia empregada. Ao final da dissertação está disposto o artigo referente a este trabalho e as considerações finais da dissertação.

## **PROJETO**

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

**1.1. Título:** Impacto da psicoterapia cognitiva nos parâmetros oxidativos de pacientes com depressão

**1.2. Designação da titulação pretendida pelo autor:** Título de Mestre

**1.3. Orientador:** Gabriele Cordenonzi Ghisleni

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

**1.5. Curso:** Mestrado em Saúde e Comportamento

**1.6. Linha de pesquisa:** Neuroquímica e Injúria Neural

**1.7. Data:** 28 de janeiro de 2015

## 2. INTRODUÇÃO

Transtornos de humor (TH) são graves problemas de saúde mental no Brasil e no mundo. Estima-se que 14% da população mundial sofra algum tipo de TH e menos de 75% desta, tenha acesso ao tratamento adequado. Devido à alta prevalência na população em geral, os TH geram um alto custo social e econômico, pois atingem pessoas de todas as idades, causando incapacitações graves e definitivas que elevam a demanda nos serviços de saúde [1,2].

Os TH são condições frequentes e debilitantes caracterizados por manifestações afetivas das quais o mais comum é o transtorno unipolar ou transtorno depressivo maior (TDM) caracterizado como uma doença complexa de etiologia ainda não elucidada. Atualmente, o diagnóstico de depressão maior (DM) é feito através da análise de sintomas descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) utilizando-se da combinação entre a entrevista clínica e questionários de auto-relato [3].

Em relação ao tratamento, os antidepressivos disponíveis para o tratamento da DM têm demonstrado uma resposta lenta na remissão dos sintomas e muitas vezes sem grande eficácia [2,4]. Neste contexto, o uso concomitante de tratamento farmacológico com a intervenção psicoterapêutica tem apresentado resultados mais efetivos no tratamento da DM. A psicoterapia cognitiva comportamental (PCC), em particular, baseia-se na premissa de que o modo como um indivíduo estrutura as suas experiências determina o modo como ele se sente e se comporta [5]. Deste modo, as técnicas cognitivas têm sido aprimoradas com o objetivo de melhorar o trabalho de identificação, análise e reestruturação do sistema de crenças do paciente, e assim, pensamentos relevantes são identificados e trabalhados [6]. Já a psicoterapia cognitivo narrativa

(PCN), cujo manual de tratamento foi proposto por Gonçalves & Bento [7] , foi desenvolvida com base no trabalho de Michael White, que busca o envolvimento não apenas da doença, mas também da biografia do paciente, da narrativa e da interpretação cognitiva de sua doença [8].

Embora o efeito da psicoterapia tenha sido demonstrado na literatura [9-13], poucos são os estudos realizados quanto a avaliação da eficácia das psicoterapias PCC e PCN de curta duração na resposta e remissão dos sintomas depressivos e, principalmente, em relação aos parâmetros biológicos que possam estar sendo modulados pela intervenção psicoterapêutica. Dados da literatura mostram claramente que o tratamento para a depressão, particularmente com medicação antidepressiva e terapia eletroconvulsiva, modulam marcadores biológicos relacionados ao estresse oxidativo e aos parâmetros inflamatórios [14]. Com relação ao tratamento para depressão baseado em psicoterapias, um estudo recentemente publicado por Kéri e colaboradores (2014) mostra a modulação pela PCC de moléculas relacionadas à inflamação em pacientes com DM, confirmando, desta forma, o envolvimento do sistema imune tanto na fisiopatologia da depressão quanto como alvo da psicoterapia [15].

Nesse sentido, existem algumas hipóteses sobre a etiologia da depressão que já foram descritas na literatura, revelando a modulação de diferentes sistemas de neurotransmissão, ativação da resposta imune, alteração em fatores neurotróficos, e aumento do estresse oxidativo [14-18].

O estresse oxidativo é uma condição na qual ocorre um desequilíbrio entre moléculas pró-oxidantes e antioxidantes, que resulta no dano aos lipídios de membrana, ácidos nucleicos e proteínas [19]. Estudos pré-clínicos com modelos animais de depressão conduzidos para testes de novas abordagens farmacológicas, têm sugerido o

papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da DM [20-22]. Recentemente, uma série de estudos clínicos tem relatado que pacientes diagnosticados com DM apresentam alterações significativas nas enzimas antioxidantes, aumento na peroxidação de lipídios e nos níveis de óxido nítrico (ON) no soro [14,23,24]. Além disso, têm sido demonstrado que fármacos antidepressivos diminuem os níveis das moléculas pró-oxidantes [14,25,26]. Neste contexto, o estresse oxidativo parece representar um importante candidato como alvo biológico para o acompanhamento terapêutico, pois sua modulação pode representar um importante alvo nas intervenções tanto farmacológicas quanto psicoterápicas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Avaliar a associação do estresse oxidativo com a DM e as alterações nos parâmetros oxidativos em pacientes com DM antes e após o tratamento com psicoterapias cognitivas breves.

#### **3.2. Específicos**

**3.2.1.** Avaliar os parâmetros de defesa antioxidante através da medida da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) e do conteúdo total de grupamentos sulfidrila (SH), assim como medidas pró-oxidantes e de dano oxidativo pela avaliação sérica de ON e peroxidação lipídica (TBARS) no soro de pacientes com DM em relação aos indivíduos controles.

**3.2.2.** Avaliar os mesmos parâmetros antioxidantes e pró-oxidantes (SOD, grupamentos SH, ON, e TBARS), nos pacientes com DM no período pré-tratamento e pós-tratamento, bem como seis meses após o término da intervenção com sete sessões de psicoterapias cognitivas.

#### **4. HIPÓTESES**

**4.1.** A atividade da enzima SOD, os níveis de ON, e a medida da peroxidação lipídica estarão elevados, e o conteúdo total de grupamentos SH estará diminuído nos pacientes com DM comparados aos indivíduos controles.

**4.2.** A atividade da enzima SOD, os níveis de ON, e a medida da peroxidação lipídica estarão diminuídos, e o conteúdo total de grupamentos SH estará aumentado nos pacientes com DM após as sete sessões de psicoterapias cognitivas e esses respectivos níveis permanecerão por seis meses após o término da intervenção psicoterapêutica.

## 5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

### 5.1. Descritores

Para a realização da busca bibliográfica de trabalhos na área do presente projeto utilizou-se a base de dados do PUBMED com filtro de publicações nos últimos 5 anos utilizando-se os seguintes descritores: Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, Major Depression e Cognitive Therapy. \*Para a realização da busca com os descritores Oxidative Stress and Cognitive Therapy não utilizou-se filtros.

### 5.2. Artigos encontrados

A busca através dos descritores utilizados proporcionou um total de 124 artigos. Do total de artigos encontrados foram selecionados 12 após um refinamento na busca, de acordo com a especificidade e objetividade do estudo (Tabela 1). Além disso, foram obtidos 104 artigos através da análise das referências dos artigos selecionados e através de pesquisadores importantes na área.

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada na base de dados do PUBMED.

<b>Busca PUBMED</b>		
<b>Descritores</b>	<b>Total de artigos</b>	<b>Artigos selecionados</b>
Free Radicals AND Depression	42	5
Reactive Oxygen Species AND Depression	12	0
Oxidative Stress AND Depression	66	7
Oxidative Stress AND Cognitive Therapy	4*	0
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>12</b>

## **6. REVISÃO DE LITERATURA**

### **6.1. Depressão maior e psicoterapias cognitivas**

A DM é um TH que causa forte impacto sobre a qualidade de vida do paciente e de seus familiares. O número crescente de casos e suas consequências sociais fazem da depressão um grande problema de saúde pública que afeta atualmente até 20% da população mundial [2,27,28]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a DM como a quarta principal causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo [29].

O diagnóstico da depressão é essencialmente clínico feito através do DSM-V [3], e o tratamento consiste no uso de medicações antidepressivas que podem ser associadas a ansiolíticos, ou ainda ter o acompanhamento de terapias. Referente às psicoterapias, estas têm sido reconhecidas pelos profissionais clínicos como intervenções que podem alterar profundamente as crenças, modos de pensar, estados afetivos e padrões de comportamento dos indivíduos [30]. Existem diferentes modalidades psicoterapêuticas para o tratamento da depressão que melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes. A PCC de Aaron Beck é uma terapia breve que tem como objetivo resolver os problemas atuais e modificar os pensamentos e comportamentos disfuncionais que o paciente apresenta [31]. Partindo do princípio de que a interpretação das situações vividas influencia o estado emocional, as condições motivacionais, as estratégias adaptativas (ou desadaptativas) e os comportamentos, a intenção educativa da terapia cognitiva visa uma condição autoreflexiva por parte do indivíduo, na qual a construção da autoidentidade é um projeto manipulável. Nesse sentido, a PCC oferece possibilidades de superação para dilemas e conflitos, pois encara o indivíduo como sujeito interpretante que, a partir de seus postulados e crenças, interpreta e age no seu mundo. Sendo um sujeito interpretante, o indivíduo pode atuar

manipulando seus postulados e crenças, desta forma, superando estados de sofrimento e promovendo mudanças duradouras [6,32]. Por outro lado, a PCN teve seu manual desenvolvido por Gonçalves & Bento (2008) [7] com base nos postulados de White & Epston (1990) [8]. A terapia narrativa é um tipo de psicoterapia baseada no pressuposto de que as pessoas constroem narrativas para definir a si mesmo e dar sentido às experiências diárias e eventos de vida. O sofrimento psicológico é visto como um problema de caminho saturado em construir as histórias de vida e a identidade do indivíduo [11]. Nesse sentido, a psicoterapia narrativa tem o propósito de ajudar o indivíduo a narrar suas histórias de vida em uma maneira mais rica e gratificante, reescrevendo suas próprias narrativas pela externalização da conversação envolvendo a linguagem de maneira a desprender-se do problema. Desta maneira, o indivíduo passa a ser agente que dá significados e isso pode trazer impactos consideráveis na psicoterapia [13,33].

As psicoterapias breves têm demonstrado eficácia na remissão dos sintomas depressivos, no entanto, evidências científicas da compreensão dos efeitos biológicos em resposta as psicoterapias são escassas na literatura [9]. Embora existam diferentes modelos de psicoterapias utilizados na clínica atualmente, muitos deles possuem objetivos equivalentes e, por isso, podem estar atuando em vias biológicas comuns [34]. Em relação aos efeitos biológicos, estudos de neuroimagem têm demonstrado evidências claras de mudanças na atividade cerebral após o tratamento com PCC. Apesar desta modulação ser evidente, há muitos resultados contraditórios, alguns apontam para um aumento, outros para uma diminuição da atividade cerebral em determinadas áreas após o tratamento [30]. Além disso, resultados do nosso grupo mostraram que os níveis de interleucina-6 (IL-6) foram significativamente menores após sete sessões de PCC [35]. E ainda, um estudo recentemente publicado, compara a

expressão do receptor semelhante ao toll (Toll-like receptor - TLR) do tipo 4 e do fator nuclear Kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com depressão antes e após a intervenção com PCC, mostrando que a depressão está acompanhada de uma ativação do sistema imune inato, culminando em processos inflamatórios e além disso, que a PCC é capaz de reverter esse quadro [15]. Esses resultados trazem evidências importantes sobre a modulação eficaz de fatores biológicos pelas psicoterapias.

Muitas hipóteses foram levantadas nos últimos anos com a finalidade de elucidar a fisiopatologia da depressão.

A hipótese monoaminérgica é bastante simplista, e falha ao não explicar a ação de alguns antidepressivos que não agem no sistema monoaminérgico, ou ainda antidepressivos atípicos, como a tianeptina, que aumenta a recaptção de monoaminas [36]. Além disso, existem fármacos que aumentam a concentração de monoaminas na fenda sináptica e não possuem propriedades antidepressivas, como a anfetamina. No entanto, o principal desafio na validação desta hipótese é a discrepância temporal que existe entre os eventos bioquímicos envolvidos no metabolismo das monoaminas e os efeitos clínicos dos antidepressivos [37]. Atualmente, vários estudos têm demonstrado que alterações na neuroplasticidade em áreas cerebrais como o hipocampo podem influenciar na predisposição e na recuperação dos sintomas da depressão [38]. A neuroplasticidade engloba diferentes processos como a formação dendrítica, remodelação sináptica, desenvolvimento axonal, extensão neurítica, sinaptogênese e neurogênese, pelos quais o cérebro se adapta e responde a uma variedade de estímulos internos e externos. Estas observações resultaram na hipótese neurotrófica da depressão. Assim, a falta de fatores tróficos que promovam a neuroplasticidade foi relacionada como um possível mecanismo implicado na

gênese dos sintomas da depressão, enquanto o reestabelecimento do suporte trófico tem sido associado ao desaparecimento destes sintomas após o tratamento, e pode explicar o efeito lento dos antidepressivos [38]. No entanto, a hipótese monoaminérgica e a hipótese neurotrófica se complementam, e a diminuição na neuroplasticidade pode ser uma consequência de um declínio na atividade de neurotransmissores monoaminérgicos.

Além disso, outros estudos mostram que a DM está acompanhada por um aumento de inflamação tanto periférica [15,39], quanto em nível do sistema nervoso central [40]. E mais recentemente, tem sido sugerido ainda que a patofisiologia da depressão está associada a um desbalanço no sistema antioxidante, favorecendo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERO&Ns) [41].

## **6.2. Estresse oxidativo na fisiopatologia da depressão**

### **6.2.1. Espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) e o consequente dano oxidativo**

As reações de redução-oxidação correspondem às reações de transferência de elétrons e são a base de inúmeras vias metabólicas que integram a biologia e a regulação celular. A demanda de oxigênio ( $O_2$ ) por diferentes tecidos depende basicamente da atividade metabólica das células. No sistema nervoso central (SNC), as células neuronais e astrogliais ocorrem em densidade majoritária e são as grandes responsáveis pelo alto consumo de  $O_2$  e glicose cerebral. Vários processos enzimáticos e não enzimáticos ocorrem rotineiramente nas células durante a fosforilação oxidativa, promovendo a redução do  $O_2$  com consequente formação de água ( $H_2O$ ) [42]. Essa reação ocorre nas mitocôndrias com a finalidade de produzir adenosina trifosfato (ATP) a “moeda” energética da célula. Contudo, durante a fosforilação oxidativa muitos

elétrons podem escapar e reduzir o  $O_2$  ao ânion radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), principalmente nos sítios do complexo I e da coenzima Q (Figura 1) [43]. Os radicais formados são altamente reativos e iniciam reações em cadeia por extrair um elétron das moléculas de suas proximidades para completar seus próprios orbitais [44].

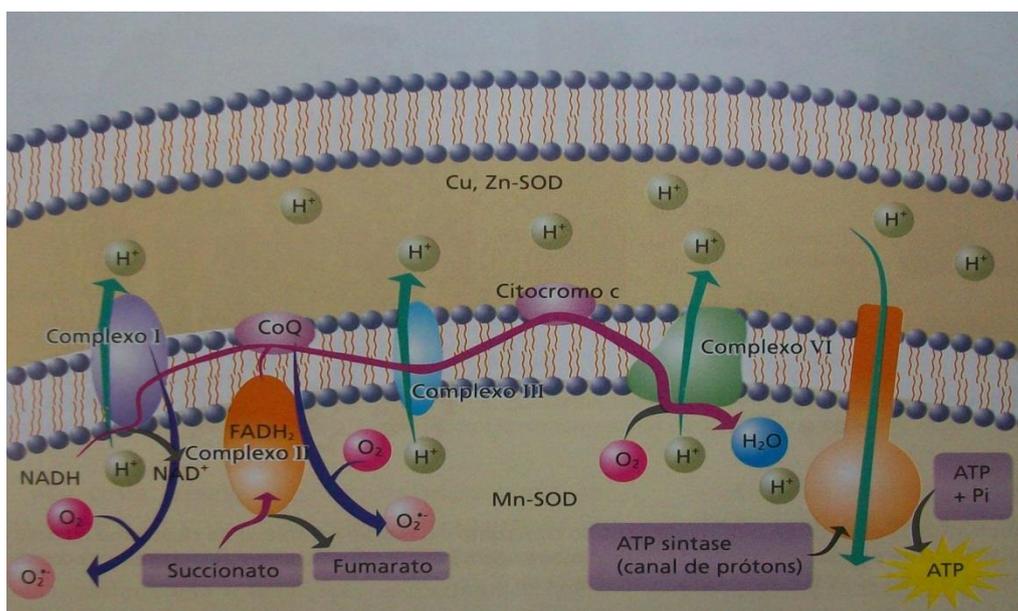


Figura 1. Cadeia transportadora de elétrons e produção de EROs [43].

O ânion  $O_2^{\cdot-}$  é formado principalmente durante a transferência de elétrons na Coenzima Q, um carreador de elétrons solúvel tipo-vitamina, derivada da quinona com unidades isoprenóides. As quinonas podem existir em três estágios de oxidação (Figura 2) [45], na forma totalmente oxidada, onde a coenzima apresenta duas cetonas, quando a quinona aceita um elétron ela transforma-se em uma semiquinona e a aceção de mais um elétron transforma-a em ubiquinol, a forma totalmente reduzida [46]. Durante essa transferência de elétrons que ocorre de maneira bioquimicamente normal e com frequência regulada dependendo das necessidades do organismo em produzir ATP, elétrons podem escapar destas reações, sendo doados ao  $O_2$  e formando o  $O_2^{\cdot-}$ , o qual é

altamente reativo e desencadeia uma série de outras reações do tipo oxi-reduções [47,48].

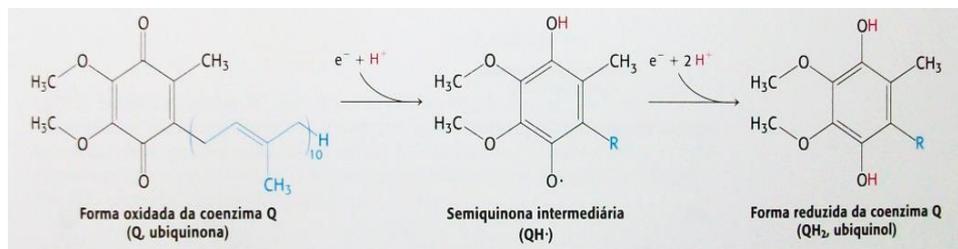


Figura 2. Estados de oxidação das quinonas [45].

Na sequência, o  $O_2^{\cdot-}$  reage com o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) na reação denominada Reação de Haber Weiss, onde há a entrada de um próton na reação e a consequente formação dos seguintes produtos finais: uma molécula de  $O_2$ , uma molécula de água e o radical hidroxil ( $OH\cdot$ ). Ainda, o  $H_2O_2$  pode formar  $OH\cdot$  através da Reação de Fenton com o auxílio da catálise não enzimática dos metais de transição como o  $Fe^{2+}$  e o  $Cu^+$  (Figura 3) [43,44,49].

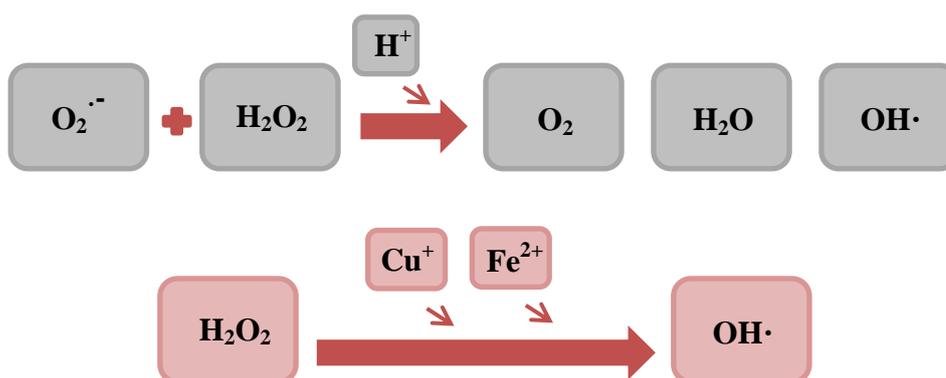


Figura 3. Reações de Haber Weiss e de Fenton, respectivamente.

O ON é sintetizado no SNC e periférico (SNP) através da oxidação do aminoácido L-Arginina na presença de  $O_2$  e Fosfato de Dinucleotídeo de Nicotinamida

Adenina (NADPH) por uma família de enzimas. Dentre elas, a óxido nítrico sintase neuronal (nONS) e óxido nítrico sintase endotelial (eONS) são tecido-específicas, enquanto a óxido nítrico sintase induzível (iONS) está presente em inúmeras células do sistema imunológico, incluindo a microglia no SNC, e produz níveis mais elevados de ON do que as demais isoformas [24,50,51].

O ON é considerado uma molécula neuromoduladora ou segundo mensageiro a nível de SNC e SNP, desempenhando muitas funções como o relaxamento da musculatura lisa, vasodilatação, neurotransmissão, imunomodulação, defesa contra microrganismos, inibição da agregação plaquetária, aprendizado e memória, e nocicepção [52-54]. Além disso, o ON desempenha um importante papel em muitos processos patofisiológicos como na doença de Alzheimer, Huntington, isquemia cerebral e derrame. O envolvimento do ON na depressão têm sido proposto por alguns autores, os quais sugerem que o dano neuronal induzido por radicais livres possui um papel na patofisiologia da depressão [25,55-66].

O anion  $O_2^{\cdot-}$  interage com o ON formando peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot-}$ ), um forte agente oxidante que ataca várias biomoléculas, levando entre outros processos, a produção de um aminoácido modificado, o nitrotirosina [43,51]. A adição de um próton ao  $ONOO^{\cdot-}$  pode originar o ácido peroxinitroso ( $HONO_2$ ), que conseqüentemente origina outros compostos incluindo o íon nitrato ( $NO_3^-$ ). Quando o radical óxido nítrico ( $ON^{\cdot-}$ ) se combina com o oxigênio molecular e há a incorporação de outro  $ON^{\cdot-}$ , tem-se como produto o trióxido de nitrogênio ( $N_2O_3$ ), o qual também pode ser formado através do nitrito ( $NO_2^{\cdot-}$ ) (Figura 5) [50,56-59].

As ERNs podem produzir tanto dano quanto as EROs, além de ocasionar nitração e nitrosilação de compostos. O resultado final acarreta na inibição de uma

ampla variedade de enzimas, lipoperoxidação lipídica, inibição da fosforilação oxidativa e dano ao ácido dexoxirribonucleico (ADN) [51].

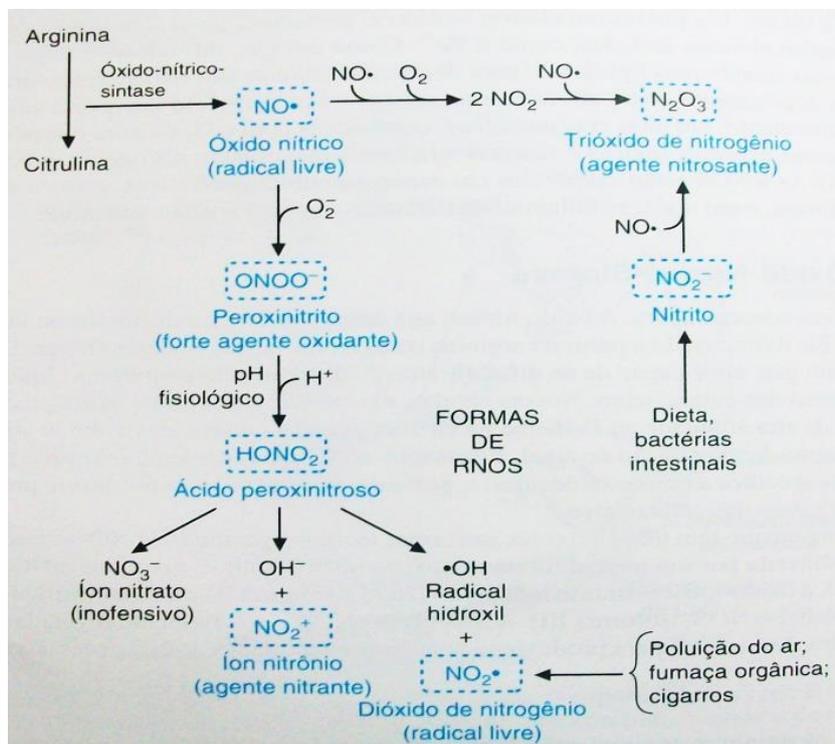


Figura 4. Formação de EROs a partir do óxido nítrico [59].

O dano aos lipídios celulares, principalmente no que diz respeito àqueles estruturais que compõem a membrana são extremamente danosos às células e às suas funções fisiológicas. As espécies reativas formadas nas células desencadeiam uma reação de peroxidação lipídica, onde ocorre a oxi-redução dos lipídios celulares e esse processo é composto de três etapas [60,61]. Durante a iniciação, o radical reativo remove um hidrogênio do ácido graxo insaturado do lipídio, produzindo um radical de lipídio (L), este reagirá com o  $O_2$  formando um radical peroxila ( $LOO\bullet$ ), o qual aceita hidrogênio de outro lipídio, por isso diz-se que esta é uma reação em cadeia. Na etapa seguinte, ocorre a propagação, formando-se um hidroxiperoxido de lipídio ( $LOOH$ ) e

outro (L), o qual recomeça o ciclo vicioso. Na fase de terminação, dois radicais L combinam-se terminando a reação [62]. O LOOH poderá, ainda, sofrer outras reações que levam à formação de produtos, os quais podem ser mensurados como forma de monitoramento da peroxidação lipídica, como o malondialdeído (MDA) (Figura 4) [43,63].

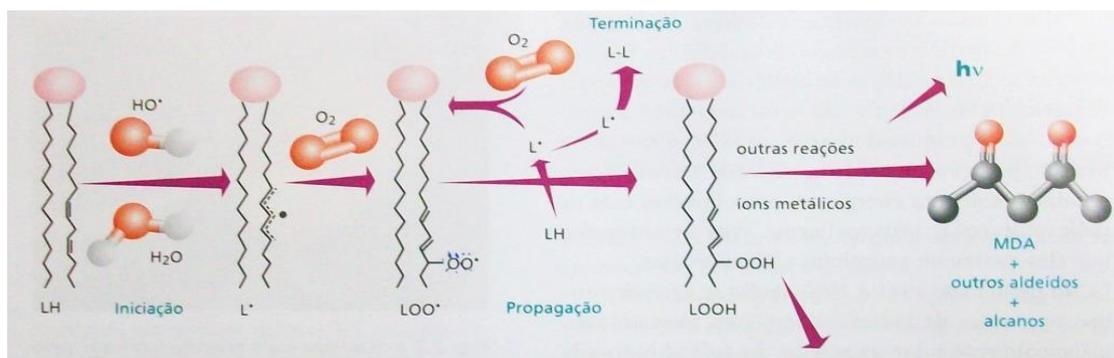


Figura 5. Etapas da peroxidação lipídica [43].

### 6.2.2. Defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas

Como muitas reações fisiológicas produzem espécies reativas em condições normais e patológicas, é evolutivamente inteligente e necessário possuir um sistema endógeno capaz de neutralizar e/ou reverter os danos ocasionados às células e aos compostos celulares. Uma peça chave neste processo protetor é a enzima superóxido dismutase (SOD), pois ela é a primeira linha de defesa contra a alta e rápida quantidade de  $O_2^{\cdot -}$  produzido nas células [64]. A SOD está presente nos mamíferos em três isoenzimas codificadas por genes diferentes. A superóxido dismutase citosólica contendo  $Cu^+$  e  $Zn^{2+}$  (CuZnSOD), a SOD mitocondrial contendo  $Mn^{2+}$  (MnSOD) e a SOD extracelular contendo  $Cu^+$  e  $Zn^{2+}$  (EC-SOD). A função destas enzimas, independente de sua localização, é catalisar a dismutação dos radicais  $O_2^{\cdot -}$  em  $H_2O_2$  (Figura 6) [47,48,65].



Figura 6. Reação catalisada pelas SODs [49].

Uma vez formado  $\text{H}_2\text{O}_2$ , a enzima catalase (CAT) é capaz de convertê-lo à  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{O}_2$  para prevenir que o  $\text{H}_2\text{O}_2$  reaja nas reações de Fenton e de Haber-Weiss formando o  $\text{OH}^\cdot$  (Figura 3). A CAT é encontrada em maior concentração nos peroxissomos, estando presente em baixos níveis no citosol e nas mitocôndrias [59].

Já a enzima glutathiona peroxidase (GPx) também é considerada uma das principais formas de defesa antioxidante do organismo contra os  $\text{H}_2\text{O}_2$  e é encontrada principalmente no citosol e nas mitocôndrias. A GPx catalisa a redução de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e de  $\text{LOO}^\cdot$  utilizando a glutathiona, um tripeptídeo de  $\gamma$ -Glutamilcisteinilglicina (GSH). A GSH contém grupamentos SH que servem como doadores de elétrons na reação para que a GPx possa reduzir de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 2 moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  e 1 molécula de  $\text{O}_2$  [66]. Para isso, duas GSH são oxidadas formando uma única molécula, a glutathiona dissulfeto (GSSG), a qual deve sofrer uma redução catalisada pela enzima glutathiona redutase (GR) para voltar ao seu estado basal de GSH e poder recomeçar o ciclo (Figura 7) [67].

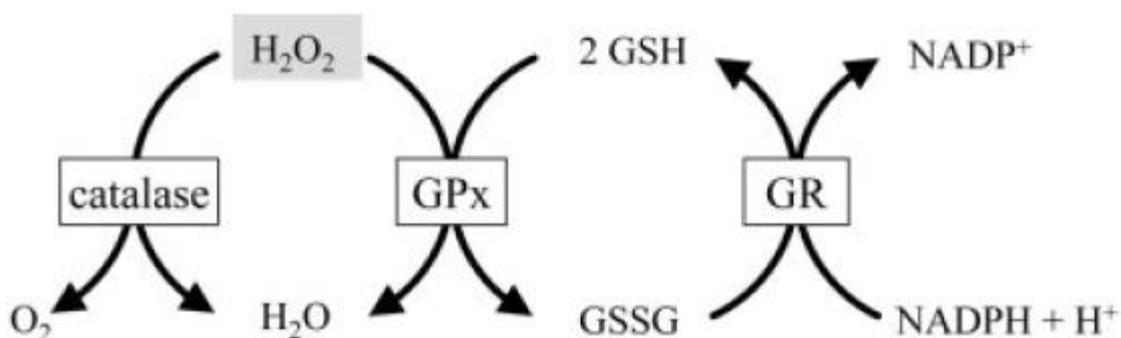


Figura 7. Reações catalisadas pela CAT e GPx [67].

Apesar da grande importância da GPx na cascata de redução de ERO&Ns, tem sido demonstrado que não somente os grupamentos SH de GSH apresentam esta capacidade de neutralizar espécies reativas, mas também os grupamentos SH presentes nas superfícies de proteínas apresentam uma grande capacidade antioxidante não enzimática [68], visto que demonstrou-se que estes grupamentos estão em maior quantidade nos compartimentos mitocondriais quando comparados a concentração de GSH [69].

### **6.2.3. O estresse oxidativo na depressão maior.**

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre as ERO&Ns e a capacidade antioxidante do organismo [39]. Mudanças nos parâmetros de estresse oxidativo contribuem para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas através da modificação de diversos substratos biomoleculares nas células, causando danos às proteínas, ao ADN e ao ácido ribonucleico (ARN) ou peroxidação lipídica [70,71].

O cérebro é particularmente suscetível ao dano oxidativo, uma vez que metaboliza 20% do oxigênio total do organismo [42,71,72]. Neste sentido, o estresse oxidativo tem sido relacionado aos TH [71], onde estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que a DM é acompanhada por um aumento nos níveis de ERO&Ns, aumento do dano oxidativo através da peroxidação lipídica, e alterações nas defesas antioxidantes [73-78]. Evidências sugerem que o sistema imune desempenha um papel muito importante em relação ao estresse oxidativo na DM [15,79]. Uma via proposta para a exacerbação de ERO&Ns é através do aumento da atividade da indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), que é induzida pelo Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e pelo Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Deste modo, a atividade aumentada da IDO desvia o triptofano para a via da quinurenina. Um aumento nos produtos desta via, como o produto 3-

hidroxiquinurenina é capaz de gerar espécies radicalares que podem causar estresse oxidativo (figura 8) [80]. Além disso, o aumento no fluxo desta via pode gerar outro produto, a quinurenina, que por sua vez, poderá bloquear a atividade dos receptores N-Metil D-Aspartato (NMDA), diminuindo a excitabilidade neuronal e interferindo na potenciação de longa duração (LTP) e se o triptofano é desviado da formação de serotonina, podemos ter ainda, uma diminuição deste neurotransmissor na transmissão sináptica.

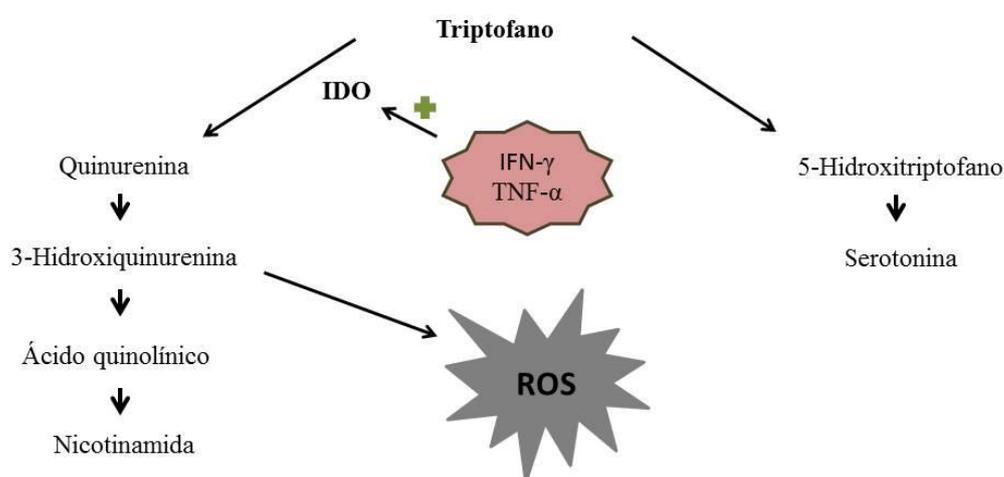


Figura 8. IDO degrada o triptofano pela via da Quinurenina. Adaptado de [80].

Uma vez estabelecido o estresse oxidativo, diversas são as moléculas-alvo das espécies radicalares, sendo que este dano tem sido constantemente reportado na patologia da DM [43,48,58].

O papel do ON na depressão tem sido muito debatido, pois fármacos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina como a paroxetina inibem a enzima ONS [81]. Ademais, análises de compostos com efeito antidepressivo promissor mostram o envolvimento da via de sinalização do ON. Estudos em animais com inibidores da produção de ON têm apresentado efeito tipo-antidepressivo, enquanto que

a desinibição da mesma apresenta efeito do tipo-depressivo [82,83]. Em estudos clínicos, foi observado um aumento da atividade da enzima iONS e aumento dos níveis séricos de ON em pacientes com DM em relação à indivíduos controles, e ainda uma modulação destes níveis periféricos pelo tratamento com antidepressivos [25,55,84].

Muitos estudos têm reportado a importância da enzima SOD nos processos de neutralização dos danos celulares [49]. A atividade enzimática da SOD também tem sido relacionada à patologia da DM, sendo que pacientes com diagnóstico da doença apresentam maior atividade enzimática [84], podendo representar um mecanismo de adaptação ao estado de estresse oxidativo, atuando de forma a compensar o alto nível de EROs. Contudo, os resultados em relação a atividade da SOD são ainda controversos, com estudos demonstrando menor atividade da enzima em pacientes com DM [25].

A capacidade antioxidante dos grupamentos SH tem sido verificada em estudos sobre depressão [85]. Um estudo pós-mortem demonstrou que a capacidade antioxidante proporcionada pela enzima GPx no córtex pré-frontal dos pacientes com DM estava diminuída quando comparada aos indivíduos controles [86]. Esses achados indicam o envolvimento dos resíduos de cisteína na regulação aos danos oxidativos [68].

Ensaio clínico utilizando intervenção farmacológica, bem como estudos pré-clínicos utilizando modelos animais para screening de novos fármacos para DM, têm demonstrado que o dano oxidativo presente na depressão pode ser reduzido concomitantemente com a redução dos sintomas depressivos [75,87]. Entretanto, em relação às psicoterapias breves, é sabido que as psicoterapias cognitivas são eficazes na remissão dos sintomas depressivos [10-12,88], embora muito pouco se sabe sobre seu potencial em modular variáveis biológicas. Apenas existem evidências de que os parâmetros inflamatórios possam ser modulados pela PCC, como a IL-6 [35] e os

receptores TLR tipo-4 e o fator NF- $\kappa$ B [15]. Visto isso, o presente projeto busca avaliar os parâmetros oxidativos em pacientes diagnosticados com DM em relação ao grupo controle e verificar se as psicoterapias cognitivas PCC ou PCN são capazes de modular estes parâmetros biológicos, ademais, buscamos avaliar se estes parâmetros são capazes de permanecer seis meses após o término da intervenção psicoterápica.

Tabela 2. Seleção dos estudos sobre o tema.

Autor, ano, país, revista	População estudada	Instrumentos utilizados	Metodologia	Resultados encontrados	Limitações
<p><b>Kéri, S et al.</b></p> <p>2014</p> <p>Hungria</p> <p>Brain, Behavior, and Immunity.</p>	<p>50 casos com depressão no primeiro episódio e 30 controles saudáveis.</p>	<p>Diagnóstico de depressão foi realizado através de uma entrevista semi-estruturada de acordo com os critérios do DSM-IV.</p> <p>Escala de Classificação para Depressão de Hamilton.</p> <p>Manual de psicoterapia cognitivo comportamental.</p> <p>Parâmetros biológicos mensurados através de expressão gênica por PCR quantitativo, citometria de fluxo e quimioiluminescência.</p>	<p>Estudo caso – controle.</p> <p>O objetivo foi avaliar o efeito da PCC na redução dos sintomas clínicos, na normalização da via do TLR tipo-4 e na diminuição do perfil inflamatório.</p>	<p>Indivíduos com DM apresentaram expressão significativamente aumentada de todos os marcadores analisados no tempo 1 (antes da PCC) em comparação aos controles.</p> <p>Esses marcadores mostraram uma redução significativa no tempo 2 (após a PCC).</p>	<p>Não possui um grupo placebo, pois é éticamente incorreto.</p> <p>Além disso, o estudo não inclui pacientes com depressão severa.</p> <p>Os grupos DM e controles não foram precisamente pareados, embora não houve diferenças significativas na distribuição de gênero.</p>

<p><b>Baek, D &amp; Park, Y</b></p> <p>2013</p> <p>Coréia do Sul</p> <p>Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.</p>	<p>80 casos com depressão e 80 controles saudáveis sem histórico de depressão.</p>	<p>O diagnóstico de depressão foi feito de acordo com a escala de depressão na versão Coreana do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D-K).</p> <p>Posterior confirmação de diagnóstico por um psiquiatra de acordo com o Manual Estatístico e Diagnóstico para Doenças Mentais (DSM-IV).</p> <p>Parâmetros oxidativos mensurados através de técnicas enzimáticas e espectrofotométricas.</p>	<p>Estudo caso – controle.</p> <p>O objetivo do estudo foi avaliar, a partir do sangue periférico, a associação dos ácidos graxos poli-insaturados com os níveis de estresse oxidativo (iONS, SOD, TBARS, Nitrotirosina) e com o perfil inflamatório na patologia da depressão.</p>	<p>Os pacientes com depressão apresentaram menor n-3 ácidos graxos poli-insaturados, maiores níveis de iONS, SOD, INF-<math>\gamma</math> e nitrotirosina.</p> <p>Houve uma associação negativa entre os níveis de TNF-<math>\alpha</math> e <math>\omega</math>-3. Houve também uma associação negativa entre os níveis de iONS, TNF-<math>\alpha</math>, TBARS e nitrotirosina e os níveis eritrocitários de n-3 ácidos graxos poli-insaturados, mas uma correlação positiva dos mesmos com n-6 ácidos graxos poli-insaturados.</p>	<p>A amostra não é bem caracterizada, portanto alguns fatores de confusão podem não ter sido analisados.</p> <p>Além disso, os autores citam que, devido à amostra ser de origem coreana, esses indivíduos possuem maiores níveis eritrocitários de n-3 ácidos graxos poli-insaturados do que populações americanas ou germânicas, isso pode limitar a extrapolação dos dados para outras populações.</p>
---	--	---	---	---	---

<p><b>Stefanescu, C &amp; Ciobica, A</b></p> <p>2012</p> <p>Romênia</p> <p>Journal of Affective Disorders.</p>	<p>15 casos de depressão com o primeiro diagnóstico da doença e sem histórico de tratamento.</p> <p>16 casos com depressão recorrente apresentando 3 ou mais episódios.</p> <p>20 indivíduos controles.</p>	<p>Diagnóstico utilizando uma entrevista estruturada.</p> <p>Escala de Classificação para depressão de Hamilton.</p> <p>Parâmetros oxidativos mensurados através de técnicas enzimáticas e espectofotométricas.</p>	<p>Estudo caso – controle.</p> <p>O objetivo do estudo foi avaliar se a classificação dos pacientes depressivos resultaria em diferenças nos parâmetros oxidativos.</p>	<p>Os pacientes com depressão apresentaram maior atividade enzimática da SOD e GPx e maiores níveis de TBARS.</p> <p>Os pacientes com depressão recorrente apresentaram menor atividade enzimática da SOD e GPx do que o grupo de pacientes no primeiro episódio.</p> <p>TBARS significativamente aumentado na depressão recorrente comparado aos pacientes no primeiro episódio.</p>	<p>Pequeno tamanho amostral.</p> <p>Indivíduos fazendo uso de medicamentos antidepressivos.</p> <p>Falta de medidas de dano oxidativo nos períodos pré e pós-tratamento medicamentoso.</p>
--	---	---	---	---	--

<p><b>Herken, H et al.</b></p> <p>2007</p> <p>Turquia</p> <p>Archives of Medical Research.</p>	<p>36 casos com depressão e 20 controles saudáveis.</p>	<p>Diagnóstico de depressão foi realizado através de uma entrevista semi-estruturada de acordo com os critérios do DSM-IV.</p> <p>Escala de Classificação para Depressão de Hamilton.</p> <p>Parâmetros oxidativos mensurados através de técnicas enzimáticas e espectrofotométricas.</p>	<p>Estudo caso – controle.</p> <p>O objetivo foi investigar se os níveis de ON, Xantina Oxidase (XO), SOD e Adenosina Deaminase (ADA) estavam associados com a depressão.</p> <p>Verificar a modulação dos níveis de ON, XO, SOD e ADA com o tratamento medicamentoso.</p>	<p>ADA e XO estavam aumentados nos controles.</p> <p>SOD estava diminuída nos pacientes.</p> <p>ON estava aumentado nos pacientes quando comparado aos controles, contudo não foi significativo.</p> <p>O tratamento medicamentoso aumentou os níveis da SOD e da ADA e diminuiu os níveis do ON e da XO.</p>	<p>Pequeno tamanho amostral.</p> <p>A amostra não é bem caracterizada, portanto alguns fatores de confusão podem não ter sido analisados.</p>
--	---	---	--	---	---

<p><b>Bilici, M et al.</b></p> <p>2001</p> <p>Turquia</p> <p>Journal of Affective Disorders.</p>	<p>30 casos com depressão e 32 controles saudáveis.</p>	<p>Diagnóstico de depressão com ou sem características melancólicas através da Associação Americana de Psiquiatria (1994).</p> <p>Escala de Classificação para Depressão de Hamilton para verificar a severidade dos sintomas e a Escala de Classificação para Ansiedade de Hamilton para mensurar o nível de ansiedade.</p>	<p>Estudo caso – controle.</p> <p>O objetivo foi avaliar a atividade das enzimas antioxidantes e da peroxidação lipídica no grupo de DM e nos controles.</p> <p>Investigar o efeito do tratamento subcrônico dos inibidores da recaptação de serotonina na atividade das enzimas antioxidantes e nos níveis de peroxidação lipídica dos pacientes com DM.</p>	<p>Os pacientes com DM, especialmente os pacientes melancólicos, apresentaram maior atividade enzimática antioxidante e maiores níveis de peroxidação lipídica.</p> <p>Após 3 meses de tratamento medicamentoso, os pacientes com DM apresentaram redução na atividade enzimática antioxidante bem como dos níveis de peroxidação lipídica.</p>	<p>Pequeno tamanho amostral.</p> <p>A amostra não é bem caracterizada, portanto alguns fatores de confusão podem não ter sido analisados.</p>
--	---	--	---	---	---

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1. Delineamento**

Este estudo foi do tipo caso-controle aninhado a um estudo de ensaio clínico randomizado.

### **7.2. Cálculo da amostra**

A fórmula para estudos clínicos de Pocock (1983) foi utilizada para estimar o tamanho da amostra [89]. Para esta finalidade, foi considerado 50% de remissão dos sintomas depressivos em pessoas jovens randomizadas para a psicoterapia cognitivo comportamental e 70% de remissão para o grupo randomizado para a psicoterapia cognitiva narrativa, estimando um  $\alpha$  (bidirecional) de 0.05 e  $\beta$  de 0.20. Portanto, foi encontrado um tamanho amostral de 90 pacientes como apropriado.

### **7.3. Participantes**

Foram incluídos no nosso estudo 49 pacientes com DM que concluíram o período de acompanhamento de 6 meses e o mesmo número de indivíduos controles sem histórico de doenças psiquiátricas pareados por idade e sexo. Os participantes foram diagnosticados através da entrevista diagnóstica estruturada - MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) de acordo com os critérios do DSM-IV [90].

#### **7.3.1. Seleção amostral do grupo de pacientes com depressão maior**

O grupo de pacientes diagnosticados com DM foi recrutado a partir de um estudo clínico de base populacional intitulado “Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico”, [Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) sob o

protocolo de número 2009/24 – Anexo C]. Os indivíduos que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados entre dois modelos de intervenção breve: PCC e PCN. A randomização se deu por aleatorização simples, onde etiquetas de cada modelo de psicoterapia foram colocadas em um envelope pardo e para cada paciente incluído foi sorteado uma etiqueta. O pesquisador responsável pela randomização não participou do processo de avaliação, nem da intervenção psicoterapêutica. Além disso, a equipe responsável pela avaliação do pré-tratamento, pós-tratamento e acompanhamento nos seis meses após o término da intervenção foi cega quanto ao modelo de intervenção aplicado.

#### ***7.3.1.1. Critérios de inclusão***

- Ter entre 18 e 29 anos de idade;
- Residir na zona urbana de Pelotas;
- Apresentar diagnóstico clínico para depressão;
- Assinar o termo de consentimento permitindo a coleta de material biológico.

#### ***7.3.1.2. Critérios de exclusão***

- Indivíduos incapazes de responder a entrevista diagnóstica por problemas físicos ou cognitivos;
- Jovens que no momento da avaliação inicial estavam em tratamento psicológico ou psiquiátrico;
- Jovens com risco de suicídio ou que utilizavam drogas ilícitas;
- Jovens que fumavam;
- Jovens que faziam uso de medicamentos anti-inflamatórios ou psiquiátricos;
- Jovens que não tinham obtido a remissão dos sintomas depressivos após a intervenção;

- Jovens que não finalizaram o período de acompanhamento após o término da intervenção psicoterápica.

### **7.3.2. Seleção amostral do grupo controle**

O grupo controle foi recrutado a partir de um estudo de base populacional intitulado “Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências” (Projeto aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas 2010/15 – Anexo D). Os controles recrutados foram pareados em relação à idade e sexo com o grupo de pacientes com DM.

#### **7.3.2.1. Critérios de inclusão**

- Ter entre 18 e 29 anos de idade;
- Residir na zona urbana de Pelotas;
- Assinar o termo de consentimento permitindo a coleta de material biológico.

#### **7.3.2.2. Critérios de exclusão**

- Indivíduos incapazes de responder a entrevista diagnóstica por problemas físicos ou cognitivos;
- Jovens com histórico de transtorno de humor ou de ansiedade;
- Jovens que no momento da avaliação inicial estavam em tratamento psicológico ou psiquiátrico;
- Jovens com risco de suicídio ou que utilizavam drogas ilícitas;
- Jovens que fumavam;
- Jovens que faziam uso de medicamentos anti-inflamatórios ou psiquiátricos.

## **7.4. Procedimentos e Instrumentos**

**7.4.1. Desfecho primário** – Estresse oxidativo.

**7.4.2. Desfecho secundário** – Psicoterapias Cognitivas.

### **7.4.3. Diagnóstico**

#### **7.4.3.1. Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview**

Para o diagnóstico da depressão foi utilizada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – MINI. O MINI é uma entrevista de curta duração – 15 a 30 minutos – destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, que visa classificação diagnóstica dos entrevistados de forma compatível com os critérios do DSM-IV e da entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID-10). O instrumento é constituído por módulos diagnósticos independentes com o objetivo de reduzir o tempo de entrevista, sendo prioridade a exploração dos transtornos atuais. A versão que utilizamos foi do MINI 5.0 em português que foi desenvolvida para a utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos de acordo com Amorim (2000) (Anexo E) [91].

#### **7.4.3.2. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID)**

É uma entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID) criada a partir do DSM-IV, e foi utilizada para avaliação do diagnóstico de transtorno bipolar e avaliação das comorbidades (Anexo F). A tradução e adaptação desta entrevista para o idioma português apresentam, em geral, boa confiabilidade, com coeficiente de Kappa excelente (0.87) para os transtornos de humor [92].

Como esforço para refinar e validar os instrumentos de campo, para que fossem o mais próximo possível do padrão de diagnóstico, assim como realizado por Klessner (2006) ainda são imprescindíveis [93], o SCID foi utilizado em uma subamostra de

calibração do estudo, assim como tem sido realizado nos grandes estudos populacionais [94,95].

#### **7.4.3.3. Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D)**

A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) [96] é a mais aceita e usada no âmbito mundial e se tornou o padrão-ouro para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos. A HAM-D possui 17 itens classificados quantitativamente de acordo com a intensidade dos sintomas. Os escores totais são a soma de todos os itens, podendo variar a pontuação entre 0 e 54. Escores entre 0 e 6 significam ausência de depressão, escores entre 7 e 17 indicam depressão leve, escores entre 18 e 24 indicam depressão moderada, já os escores acima de 24 indicam depressão severa. (Anexo G). Os coeficientes de consistência interna desta escala são considerados adequados e a confiabilidade inter-avaliadores foi consistente em diversos estudos [97]. A HAM-D foi aplicada aos pacientes com diagnóstico de DM no período pré-tratamento, pós-tratamento e 6 meses após o término da intervenção com psicoterapias cognitivas de curta duração.

#### **7.4.4. Intervenções**

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

#### ***7.4.4.1. Psicoterapia cognitivo comportamental***

Compôs-se de sete sessões estruturadas de acordo com a proposta de Beck (1997) [31]. O tratamento com a PCC reside no princípio de que os sintomas depressivos ocorrem por uma interpretação disfuncional da realidade por parte do indivíduo. Nesse sentido, o paciente é encorajado à tentar elaborar novas maneiras de pensar sobre si mesmo, sobre o mundo e sobre os outros indivíduos, e então ele é encorajado à testar sua nova hipótese na realidade [11]. Cada sessão do presente modelo psicoterapêutico seguiu um roteiro que se iniciou pela checagem do humor do paciente, seguida de uma retomada da sessão anterior, estabelecimento da agenda da sessão, revisão das tarefas de casa, discussão dos itens da agenda, estabelecimento da tarefa de casa, resumo final e devolução.

#### ***7.4.4.2. Psicoterapia cognitivo narrativa***

Este modelo de psicoterapia cognitiva foi composto de sete sessões estruturadas a partir da proposição de Óscar Gonçalves da Universidade do Minho (Portugal) [98]. A 1ª sessão teve por objetivo avaliar o funcionamento do cliente, apresentar os objetivos do processo terapêutico e apresentar a estrutura do processo terapêutico. Verificou-se as principais queixas, o funcionamento geral, a anamnese, o tratamento médico-psiquiátrico, bem como a apresentou-se os objetivos e métodos centrais do processo terapêutico. Na 2ª sessão, os objetivos foram desenvolver uma atitude de recordação episódica e definir o início da recordação episódica através da vida, nesta sessão se explicou a estrutura e objetivos da sessão, modelou-se o trabalho de recordação, além de realizar um exercício de imaginação guiada através da vida, que foi discutido para o trabalho de recordação.

A 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> sessão tiveram o objetivo de introduzir e trabalhar os acontecimentos de vida que foram trabalhados nas diferentes sessões terapêuticas, além de proceder a recordação, objetivação, subjetivação, metaforização e projeção de um episódio ilustrativo de um primeiro acontecimento de vida. Enquanto a 7<sup>a</sup> sessão foi utilizada para a finalização do processo, que levou o paciente a avaliação dos resultados conquistados, dos momentos mais significativos do processo, assim como uma síntese de todo processo terapêutico e indicação de seguimento.

#### ***7.4.5. Coleta de dados***

Foi realizada a coleta de dados sociodemográficos dos indivíduos participantes como o estilo de vida, idade, gênero e status socioeconômico. A classificação socioeconômica se deu através do uso do Indicador Econômico Nacional [99].

#### ***7.4.6. Coleta de material biológico***

Os indivíduos de ambos os estudos foram submetidos a uma coleta de sangue que foi realizada somente após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido do participante (Anexo A e B). Nos indivíduos que foram submetidos ao ensaio clínico, a coleta se deu em três momentos, na primeira e última sessão de psicoterapia e seis meses após o término da intervenção. Foi realizada uma coleta de 6 mL em tubo sem anticoagulante. As amostras de sangue foram obtidas através de uma punção venosa por um profissional treinado entre 8h e 11h da manhã. Logo após as coletas, as amostras de sangue foram identificadas e processadas no Laboratório de Neurociências Clínicas da UCPel. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3.500 rpm por 15 minutos e o soro obtido foi mantido no freezer a -80°C até as análises bioquímicas.

#### **7.4.7. Análises bioquímicas**

##### **7.4.7.1. Determinação proteica**

A concentração de proteína foi determinada pelo método do Ácido Biocincônico (BCA) utilizando albumina bovina como padrão. O princípio do método baseia-se na redução de  $\text{Cu}^{2+}$  para  $\text{Cu}^{+1}$  pelas proteínas em meio alcalino (Reação do biureto) com detecção colorimétrica de alta sensibilidade e seletividade do cátion cúprico  $\text{Cu}^{+1}$  utilizando um reagente único contendo ácido biocincônico. O produto da reação forma uma cor púrpura através da quelação de duas moléculas de BCA com um íon cúprico e possui absorvância em 562 nm [100].

##### **7.4.7.2. Formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)**

Foi realizada pelo método de Esterbauer e Cheeseman (1990). As amostras reagiram com 10% de ácido tricloroacético e 0.67% de ácido tiobarbitúrico e em seguida foram aquecidas em banho seco por 1 hora. A curva de calibração foi realizada utilizando 1.1.3.3-tetrametoxipropano, seguindo o mesmo tratamento das amostras. A absorvância de TBARS foi determinada em 535 nm. Os resultados foram calculados em nmol de TBARS/mg de proteína [101].

##### **7.4.7.3. Teste do óxido nítrico (ON)**

A concentração de óxido nítrico foi mensurada a partir de seus produtos nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ). Este teste é baseado na reação de redução do nitrito e nitrato usando cádmio granulado e na conversão, através do reagente de Greiss, do nitrito em um composto com cromóforo roxo, o qual é mensurado colorimetricamente em 540 nm [59]. Os produtos de ON foram expressos como  $\mu\text{mol/L}$  de soro.

#### **7.4.7.4. Atividade da superóxido dismutase (SOD)**

O método utilizado foi realizado conforme descrito por Misra e Fridovich (1972). O método baseia-se na inibição da superóxido dismutase dependente da auto-oxidação de adrenalina em um comprimento de onda de 480 nm. Uma unidade de atividade de SOD é definida como a quantidade necessária para reduzir a velocidade da reação em 50%. Os resultados foram expressos em U/mg de proteína [102].

#### **7.4.7.5. Medida do conteúdo total de tióis (SH)**

Foi realizada pelo método de Aksenov e Markesbery (2001), o qual se baseia na redução de 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) por tióis resultando num derivado amarelo 2-nitro-5-tiobenzoato (TNB) cuja absorção é lida em 412 nm. Os resultados foram expressos em nmol de TNB/ mg de proteína [103].

### **7.5. Análise de dados**

As análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS 21.0. Foi avaliada a distribuição Gaussiana dos resultados obtidos, como não houve distribuição normal os dados foram logaritimizadas permitindo, por fim, a análise por testes paramétricos. Para analisar os parâmetros de estresse oxidativo foi utilizado o teste *Student t* pareado para comparações entre o grupo de indivíduos controles e o grupo de pacientes com DM. Para analisar diferenças entre o grupo de pacientes com DM no período pré-tratamento, pós-tratamento e 6 meses após o tratamento, foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) de medidas repetidas, seguido pelo teste *post hoc* de Bonferroni. As características sócio-demográficas de acordo com o diagnóstico de depressão foram analisadas pelo teste *Student t* pareado para as variáveis contínuas ou  $\chi^2$  para variáveis

categóricas. As análises descritivas foram representadas pelo número e % ou média  $\pm$  desvio padrão (D.P). Os valores de  $p \leq 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## **7.6. Aspectos éticos**

Neste protocolo de pesquisa foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de Outubro de 1996. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme anexos A e B. Foi assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não puderam ser identificados.

O presente projeto fez parte de outros estudos que já tiveram seus protocolos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel e que já tiveram seus dados e amostras biológicas coletadas (Anexos C e D).

### **7.6.1. Riscos**

Os pacientes estavam suscetíveis a um pequeno risco quanto à coleta de sangue, podendo apresentar algum hematoma ou flebite. Contudo, independente dos riscos, os pacientes foram acompanhados por um profissional da área da saúde.

### **7.6.2. Benefícios**

Os pacientes foram beneficiados através das sessões de psicoterapia, além disso, todos os indivíduos que apresentaram risco de suicídio ou uso abusivo de substâncias psicoativas na avaliação inicial ou no decorrer do processo terapêutico foram

encaminhados para o Hospital Espírita de Pelotas ou para Centro de Atenção Psicossocial AD. Além disso, na avaliação realizada após a intervenção, aqueles que permaneceram com os sintomas de transtorno mental para o qual receberam atendimento foram encaminhados para os serviços de saúde mental do município.

### 7.7. Cronograma

	2014									2015
	Abril	Maior	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro
Revisão da Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análise dos parâmetros oxidativos					X	X	X			
Análise dos resultados							X	X		
Elaboração e submissão do artigo científico								X	X	X
Defesa da dissertação de mestrado										X

### 7.8. Orçamento

Tabela 3. Orçamento para os materiais de consumo.

DESCRIÇÃO	PREÇO	QUANTIDADE	PREÇO TOTAL
	(R\$)		(R\$)
Microplacas	100,00	-	100,00
Material de Consumo	1.000,00	-	1.000,00
Reagentes para os ensaios de Estresse Oxidativo	6.000,00	-	6.000,00
<b>TOTAL</b>	<b>7.100,00</b>	<b>-</b>	<b>7.100,00</b>

## 8. REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization, Mental Health Disponível em: <[www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/index.html)> Acesso em: 20/04/2014.

[2] Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002 Mar 28; 34(1): 13-25.

[3] American Psychiatric Association. DSM-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre (RS): Artmed; 2013.

[4] Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res* 2012 May; 46(5): 561-73.

[5] Dattilio FM, Freeman A. O desenvolvimento das conceituações de tratamento na terapia cognitiva. Em: Dattilio FM & Freeman A. (org) *Compreendendo a terapia cognitiva*. Campinas (SP): Editorial Psy; p. 29-42, 1998.

[6] de Souza ICW, Cândido CFG. Diagnóstico psicológico e terapia cognitiva: considerações atuais. *Rev Bras Ter Cogn* 2010, 5(2): 82-93.

[7] Gonçalves MM, Bento T. *Manual terapêutico Psicoterapia narrativa de re-autoria*. 2008.

[8] White M, Epston D. *Narrative means to therapeutic ends*. New York (NY): WW Norton & Company; 1990.

[9] Clark DA, Beck AT. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings. *Trends Cogn Sci* 2010 Sep; 14(9): 418-24.

[10] Lambert M, Schimmelman BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T, Czekalla J. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional

remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006 Nov; 67(11): 1690-7.

[11] Lopes RT, Gonçalves MM, Machado PPP, Sinai D, Bento T, Salgado J. Narrative therapy vs. Cognitive-behavioral therapy for moderate depression: Empirical evidence from a controlled clinical trial. *Psychother Res* 2014; 24(6): 662-674.

[12] Lopes RT, Gonçalves MM, Fassnacht DB, Machado PPP, Sousa I. Long-term effects of psychotherapy on moderate depression: A comparative study of narrative therapy and cognitive-behavioral therapy. *J Affect Disord* 2014 Oct; 167: 64-73.

[13] Lopes RT, Gonçalves MM, Fassnacht DB, Machado PPP, Sousa I. Time to improve and recover from depressive symptoms and interpersonal problems in a clinical trial. *Clin Psychol Psychother* 2013 Oct 28.

[14] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014 Jan 3; 48: 102-11.

[15] Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014 Aug; 40: 235-43.

[16] Aboul-Fotouh S. Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013 Mar; 104: 105-12.

[17] Mota R, Gazal M, Acosta B, de Leon PB, Jansen K, Pinheiro RT et al. Interleukin-1 $\beta$  is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder. *J Psychiatry Res* 2013 Dec; 47(12): 2011-4.

[18] Fernandes BS, Berk M, Turl CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major

psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2014 Jul; 19(7): 750-1.

[19] Ghandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxi Med Cell Longev* 2012; 2012: 428010.

[20] Victoria FN, Brahn AS, Savegnago L, Lenardão EJ. Involvement of serotonergic and adrenergic systems on the antidepressant-like effect of *E. uniflora* L. leaves essential oil and further analysis of its antioxidant activity. *Neurosci Lett* 2013 Jun 7; 544: 105-9.

[21] Moretti M, Freitas AE, Budni J, Fernandes SCP, Balen GO, Rodrigues ALS. Involvement of nitric oxide-cGMP pathway in the antidepressant-like effect of ascorbic acid in the tail suspension test. *Behav Brain Res* 2011 Nov 20; 225(1): 328-33.

[22] Smaga I, Pomierny B, Krzyżanowska W, Pomierny-Chamiolo L, Miszkiel J, Niedzielska E et al. N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: Behavioral and biochemical analysis in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 Dec 3; 39(2): 280-7.

[23] Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008 Apr; 107(1-3): 89-94.

[24] Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, Da Motta LL, Klamt F et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012 Sep; 15(8): 1043-50.

[25] Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med* 2006 Nov 9; 355(19): 2003-11.

[26] Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res* 2007 Feb; 38(2): 247-52.

[27] Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001 May; 2(5): 343-51.

[28] Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006 Feb; 7(2): 137-151.

[29] World Health Organization, The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope Disponível em: <<http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index4.html>> Acesso em 13/08/2014

[30] Linden DEJ. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 2006 Jun; 11(6): 528-38.

[31] Beck AT, Rush AJ, Emery G. *Terapia Cognitiva da Depressão*; Porto Alegre (RS): Artes Médicas; 1997.

[32] Oliveira CI, Pires AC, Vieira TM. A terapia cognitiva de Aaron Beck como flexibilidade na alta modernidade: Uma sociologia do conhecimento. *Psicol: Teor Pesq* 2009 Out-Dez; 25(4): 637-645.

[33] Angus LE, McLeod J. *The handbook of narrative and psychotherapy: Practice, theory and research*. Los Angeles (CA): Sage; 2004.

[34] Collerton D. Psychotherapy and brain plasticity. *Front Psychol* 2013 Sep; 6(4): 548.

[35] Gazal M, Souza LD, Fucolo BA, Wiener CD, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K et al. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry Res* 2013 Oct 30; 209(3): 742-745.

[36] Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights into the biomolecular basis of depression. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2006 Jan; 1(1): 29-41.

- [37] Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L. Lithium withdrawal in Bipolar Disorder: Implications for clinical practice and experimental therapeutics research. *Am J Ther* 1996 Jul; 3(7): 492-496.
- [38] Duman RS, Monteggia LM, A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006 Jun 15; 59(12): 1116-27.
- [39] Carboni L. Peripheral biomarkers in animal models of major depressive disorder. *Dis Markers* 2013; 35(1): 33-41.
- [40] Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull.* 2014 Jun; 30(3): 515-23.
- [41] Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 Apr 29; 35(3): 676-92.
- [42] Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 Mar 19; 393(4): 561-4.
- [43] Augusto O. Radicais livres: bons, maus e naturais. São Paulo (SP): Oficina de Textos; 2006.
- [44] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009 Jan 1; 417(1): 1-13.
- [45] Berg JM, Tymoczko J, Stryer L. *Bioquímica*. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2008.
- [46] Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochem Biophys Acta* 1995 May 24; 1271(1): 195-204.

- [47] Kalyanaraman B. Teaching the basic of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol* 2013 Feb 8; 1(1): 244-57.
- [48] Tobe EH. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 567-73.
- [49] Barbosa LF, Medeiros MHG, Augusto O. Danos oxidativos e neurodegeneração: o quê aprendemos com animais transgênicos e nocautes? *Quim nova* 2006 Nov/Dec; 29(6): 1352-60.
- [50] Filho RF, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções. Ver Ass Med Brasil* 2000 Jul/Set; 46(3): 265-71.
- [51] Szabó C, Schiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2007 Aug; 6(8): 662-80.
- [52] Pohanka M. Role of oxidative stress in infectious disease. A review. *Folia Microbiol (Praha)* 2013 Nov; 58(6): 503-13.
- [53] D'Audiffret AC, Frisbee SJ, Stapleton PA, Goodwill AG, Isingrini E, Frisbee JC. Depressive behavior and vascular dysfunction: a link between clinical depression and vascular disease? *J Appl Physiol* 2010 May; 108(5): 1041-51.
- [54] Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992 Jul 24; 257(5069): 494-96.
- [55] Talarowska M, Galecki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielek M, Bartosz G et al. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurosci Lett* 2012 Feb 29; 510(2): 127-31.
- [56] Papageorgiou C, Crapsa E, Christodoulou NG, Zerefos N, Stamatelopoulos S, Christodoulou GN. Association of serum nitric oxide levels with depressive symptoms:

a study with end-stage renal failure patients. *Psychother Psuchosom* 2001 Jul-Aug; 70(4): 216-20.

[57] Krass M, Wegener G, Vasar E, Volke V. The antidepressant action of imipramine and valanfaxine involves suppression of nitric oxide synthesis. *Behav Brain Res* 2011 Mar 17; 2018(1): 57-63.

[58] Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a pathophysiological factor in neuropsychiatric disorders. *In vivo* 2004 May-Jun; 18(3): 377-90.

[59] Smith C, Marks A, Lieberman M. *Bioquímica Médica de Marks Uma abordagem clínica*. 2ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2007.

[60] Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radic Biol Med* 2013 Sep; 62: 157-69.

[61] Butterfield DA, Perluigi M, Reed T, Muharib T, Hughes CP, Robinson RA, Sultana R. Redox proteomics in selected neurodegenerative disorders: from its infancy to future applications. *Antioxid Redox Signal* 2012 Dec 1; 17(11): 1610-55.

[62] Loidl-Stahlhofen A, Hannemann K, Spiteller G. Generation of alpha-hydroxualdehydic compounds in the course of lipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1213: 140-8.

[63] Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 316-28.

[64] Huang TT, Zou Y, Corniola R. Oxidative stress and adult neurogenesis-effects of radiation and superoxide dismutase deficiency. *Semin Cell Dev Biol* 2012 Sep; 23(7): 738-44.

[65] Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. New York: Oxford University Press Inc; 2007.

[66] Ribas V, Ruiz CG, Fernandez-Checa JC. Glutathione and mitochondria. *Front Pharmacol* 2014 Jul 1; 5: 151.

[67] Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J Neurosci Res* 2005 Jan 1-15; 79(1-2): 157-65.

[68] Requejo R, Hurd TR, Costa NJ, Murphy MP. Cysteine residues exposed on protein surfaces are the dominant intramitochondrial thiol and may protect against oxidative damage. *FEBS journal* 2010 Mar; 2010(6): 1465-80.

[69] Hansen RE, Roth D, Winther JR. Quantifying the global cellular thiol disulfide status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 Jan 13; 106(2): 422-7.

[70] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM: ROS and the brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev* 2013 Dec 5; 2013:963520.

[71] Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013; 65(6): 1558-71.

[72] Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med* 2004 Jul; 10 Suppl: S18-25.

[73] Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HÁ, Bekaroğlu M, Geğer O: Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001;64: 43-51.

[74] Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R: Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003;8:365-70.

- [75] Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep* 2009 May-Jun;61(3):436-47.
- [76] Tagliari B, dos Santos TM, Cunha AA, Lima DD, Delwing D, Sitta A et al. Chronic variable stress induces oxidative stress and decreases butyrylcholinesterase activity in blood of rats. *J Neural Transm* 2010 Sep; 117(9): 1067-76.
- [77] Abdel-Wahab BF, Awad GE, Badria FA. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem* 2011 May; 46(5): 1505-11.
- [78] Stefanescu C, Ciobica A: The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord* 2012;143:34-38.
- [79] van den Biggelaar AH, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Stek ML, van der Mast RC, Westendorp RG. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol* 2007 Jul, 42(7): 693-701.
- [80] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008 Jan; 9(1): 46-56.
- [81] Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide and major depression. *Nitric oxide* 2011 Apr 30; 24(3): 125-31.
- [82] Bettio LE, Cunha MP, Budni J, Pazini FL, Oliveira Á, Colla AR et al. Guanosine produces an anti-depressant like effect through the modulation of NMDA receptors, nitric oxide-cGMP and PI3K/mTOR pathways. *Behav Brain Res* 2012 Oct 1; 234(2): 137-48.
- [83] Gonzalez-Trujano ME, Alvarado-Vásquez N, Mendoza-Sotelo J, López G, Estrada-Camarena E et al. Alterations on the morphology, nitric oxide synthesis and

activity of platelets reproduced in rats as possible biomarkers for depression are reversed by fluoxetine. *Pharmacol Biochem Behav* 2012 Aug; 102(2): 349-56.

[84] Baek D, Park Y. Association between erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acids and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with and without depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013 Oct; 89(5): 291-6.

[85] Gazal M, Ortmann CF, Martins FA, Streck EL, Quevedo J, de Campos AM, Stefanello FM, Kaster MP, Ghisleni G, Reginatto FH, Lencina CL. *Brain Res Bull* 2014 Sep; 108: 10-7.

[86] Gawryluck JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Feb; 14(1): 123-30.

[87] Zomkowski AD, Engel D, Gabilan NH, Rodriguez AL. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide –cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of escitalopram in the forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010 Nov; 20(11): 793-801.

[88] Mondin TC, de Azevedo TC, Jansen K, Spessato CB, de Mattos LS, da Silva RA: Effects of cognitive psychotherapy on the biological rhythm of patients with depression. *J Affect Disord* 2014 Feb; 155:142-148.

[89] Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. *Biom J* 1985; 27(6): 634.

[90] American Psychiatric Association. *DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Porto Alegre (RS): Artmed; 2002.

[91] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000 Set; 22(3): 106-15.

- [92] Del-Ben CM, Vilela AA, Crippa JAS, et. al. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23(3): 156-9.
- [93] Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR et al. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord* 2006 Dec; 96(3): 259-69.
- [94] Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27(5):1079-89.
- [95] Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Rev Clin Psychol* 2007; 3: 137-58.
- [96] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967 Dec; 6(4): 278-96.
- [97] Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia: Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). *Rev Psiquiatr Clin* 1998; 25(5) 1-17.
- [98] Gonçalves OF, Machado PP. Cognitive narrative psychotherapy: research foundations. *J Clin Psychol* 1999 Oct; 55(10): 1179-91.
- [99] Barros AJD, Victora CG. Indicador econômico para o Brasil baseado no censo demográfico de 2000. *Rev. Saude Publica* 2005 Aug; 39(4): 523-529.
- [100] Smith PK, Khron RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem* 1985 Oct; 150(1): 76-85.

[101] Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1980;186: 407-21.

[102] Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972 May 25; 247(10): 3170-5.

[103] Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001 Apr 20; 302(2-3): 141-5.

[104] Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base on therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11: 851-876.

[105] Leonard B, Maes M: Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 764-785.

[106] da Silva GD, Matteussi AS, dos Santos AR, Calixto JB, Rodrigues AL: Evidence for dual effects of nitric oxide in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Neuroreport* 2000; 11: 3699-3702.

[107] Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M: Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001; 63: 221-224.

[108] Joca SR, Guimarães FS: Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology* 2006; 185: 298-305.

[109] Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Mellédo JM: Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO

synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1286-1293.

[110] Fridovich I: Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 97-112.

[111] Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S: Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1284-1290.

[112] Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jirák R, Macásek J, Stanková B, Tvrzická E, Zák A: Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009; 42: 1368-1374.

[113] Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S: Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 67-73.

[114] Stiles WB, Barkham M, Mellor-Clark J, Connell J. Effectiveness of cognitive-behavioural, person centred, and psychodynamic therapies in UK primary-care routine practice: replication in a larger sample. *Psychol Med* 2008 May, 38(5): 677-88.

[115] Stice E, Rohde P, Gau JM, Wade E: Efficacy trial of a brief cognitive-behavioral depression prevention program for high-risk adolescents: effects at 1- and 2-year follow-up. *J Consul Clin Psychol* 2010; 78: 856-867.

[116] Sankar A, Scott J, Paszkiewicz A, Giampietro VP, Steiner H, Fu CH. Neural effects of cognitive behavior psychotherapy. *Psychol Med* 2014 Oct; 22: 1-9.

## 9. ARTIGO

### **Cognitive psychotherapy treatment decreases peripheral oxidative stress parameters associated with major depressive disorder**

Fernanda N Kaufmann<sup>1a</sup>, Marta Gazal<sup>1</sup>, Thaíse C Mondin<sup>1</sup>, Taiane A Cardoso<sup>1</sup>, Luciana de Avila Quevedo<sup>1</sup>, Luciano Dias de Mattos Souza<sup>1</sup>, Karen Jansen<sup>1</sup>, Elizandra Braganhol<sup>2</sup>, Jean Pierre Oses<sup>1</sup>, Ricardo Tavares Pinheiro<sup>1</sup>, Manuella Pinto Kaster<sup>1</sup>, Ricardo Azevedo Silva<sup>1</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento – Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Bioquímica – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde e de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

\*Corresponding Author

Gabriele Ghisleni (ghisleni.g@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves 373

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil

Phone: +55 53 2128 8031

FAX: +55 53 2128 8229

**Running title:** Brief psychotherapies reduce oxidative stress parameters

**Highlights**

- Major depressive disorder is accompanied by the increase in oxidative stress parameters;
- Cognitive psychotherapy is effective to counteract the peripheral oxidative stress;
- Cognitive psychotherapy reduced TBARS and NO levels, as well increased thiol groups.

**Abstract**

Studies have already pointed out the contribution of oxidative stress in the pathophysiology of major depressive disorder (MDD). The aim of the present study was to investigate the oxidative-antioxidative systems in MDD and in response to cognitive psychotherapies. Oxidative stress were analyzed in 49 MDD patients at baseline, post-treatment, and follow-up; and 49 control subjects without history of psychiatric disorders. **Results:** MDD subjects presented an increase in oxidative damage related to control subjects for TBARS, nitric oxide, and a decrease in total thiol content. Cognitive psychotherapies were able to counteract peripheral oxidative stress in MDD patients, reducing TBARS levels ( $p<0.001$ ) in the follow-up, nitric oxide ( $p<0.001$ ) in the post-treatment and follow-up, and increasing the total thiol content ( $p<0.01$ ) in the post-treatment and follow-up. **Conclusion:** Oxidative stress was associated with MDD and the regulation of these parameters might represent an important mechanism associated with the clinical improvement of cognitive psychotherapies.

**Keywords:** Major depressive disorder, cognitive psychotherapy, oxidative stress parameters.

## **Introduction**

Major depressive disorder (MDD) is a common, recurrent and incapacitating psychiatric illness associated with significant morbidity and mortality (Nemeroff, 2008). The exact neurochemical mechanisms underlying the pathophysiology of MDD are not completely understood. Increasing evidences suggest that oxidative stress mediates some of the neuropathological processes involved in the etiology and progression of MDD (Leonard & Maes, 2012; Ng, Berk, Dean & Bush, 2008).

Oxidative stress is characterized by an imbalance between the production of reactive oxygen and nitrogen species (RO&NS) and the antioxidant capacity of the organism. Changes in oxidative stress parameters contribute to the development of neurodegenerative disorders by targeting different substrates in the cells, causing protein, DNA and RNA oxidation, or lipid peroxidation (Popa-Wagner et al., 2013; Siwek et al., 2013). Importantly, the brain is particularly susceptible to oxidative damage since it metabolizes 20% of total body oxygen and has a limited amount of antioxidant capacity (Gutteridge & Halliwell, 2010).

The association between several parameters of oxidative stress, impairment in the antioxidant defenses and MDD was evidenced in several clinical and pre-clinical studies (Bilici, Efe, Koroğlu & Uydu, 2001; Khanzode et al., 2003; Ozcan et al., 2004). The measurement of serum lipid peroxidation is one of the most extensively evaluated indices in patients with psychiatric disorders (Galecki, Szemraj, Bienkiewicz, Florkowski & Galecka, 2009). Moreover, elevated activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) was previously associated with MDD, bipolar disorder and schizophrenia (Herken, Uz, Ozyurt & Akyol, 2001; Kuloglu et al., 2002; Savas et al., 2006). In addition, even produced in excess, nitric oxide (NO) can originate reactive nitrogen species (RNS) and becomes harmful to the cell, and both NO and RNS play a

role in the pathogenesis and development of MDD (Maes, Galecki, Chang & Berk, 2011).

In this respect, the long-term treatment with antidepressant drugs has been demonstrated to restore the antioxidant enzyme activities as well as the oxidative damage (Bilici et al., 2001; Galecki, Szymraj, Bińkiewicz, Florowski & Galecka, 2009; Herken et al., 2007). However, available pharmacotherapy for depression is often associated with several undesirable effects, and its effectiveness achieves only a certain portion of the population (Berton & Nestler, 2006; Wong & Licinio, 2001). Brief psychotherapies, especially cognitive psychotherapies, are an effective alternative method to treat individuals experiencing mild to moderate depression (Beck, Rush & Emery, 1997; Bockting et al., 2011; Hollon et al., 1992; Lopes, Gonçalves, Fassnacht, Machado & Sousa, 2014<sup>a</sup>; Mondin et al., 2014; Stice, Rohde, Gau & Wade, 2010; Strunk & DeRubeis, 2001). Although, the effectiveness of brief psychotherapy has been consistently demonstrated in the literature, the biological mechanisms associated with the clinical improvement are poorly explored.

Studies showed that cognitive behavioral psychotherapy is able to improve the inflammatory profile in MDD patients (Kéri, Sazbó & Kelemen, 2014), as well as the inflammatory and oxidative stress parameters in hemodialysis patients with sleep disturbance (Chen et al., 2011). Thereby, the present study aims to firstly verify the association of peripheral oxidative stress with MDD, and then evaluate if these parameters are modulated by cognitive psychotherapies.

## **2. Methods**

### **2.1. Study design and participants**

This study included 49 patients with MDD and 49 control subjects without history of psychiatric disorders, paired by age and gender. Individuals making use of tobacco were excluded. The diagnosis was made by the structured diagnostic interview - MINI International Neuropsychiatric Interview according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* diagnostic criteria. MDD diagnosis was confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM (SCID) (Del-Ben et al., 2001; Sheehan et al., 1998).

### **2.1.1. MDD sample selection**

MDD group consisted of 49 individuals experiencing mild to moderate depression selected from a randomized clinical trial performed in young adults aged 18 to 29, to assess the effectiveness of cognitive psychotherapy models in remission of depressive symptoms (Mondim et al., 2014). To better correlate the effects of cognitive psychotherapy in peripheral oxidative parameters, we have selected from the original study only patients who did not refuse to complete the follow-up. Evaluations were conducted at baseline, post-treatment and six-month follow-up. Important to note that during the follow-up none of the patients evaluated were making use of psychiatric medication including antidepressants, benzodiazepines or mood stabilizers.

Patients were enrolled from June 2010 to June 2012. Post-intervention assessments were conducted from August 2010 to August 2012 and six-month later patients were assessed again to evaluate depressive symptoms and symptoms remission, as well as oxidative stress parameters. All ethical procedures established by the National Health Council, resolution number 196, October of 1996 were followed. The project was approved by the ethical committee of the Catholic University of Pelotas, southern Brazil, under protocol number 2009/24 and all participants signed the informed consent.

Detailed information on study design was described in a previous study published by Mondin et al. (Mondin et al., 2014).

### **2.1.2. Controls sample selection**

The control group consisted of 49 individuals enrolled from a population-based study of people aged 18 to 35, recently carried out in the city of Pelotas (Brazil) (Monfrim et al., 2014). The control subjects, without history of mood or anxiety disorder, were randomly selected and paired by age and gender with the MDD individuals. Sample selection was performed from June 2011 to October 2012. The study was approved by the ethical committee of the Catholic University of Pelotas - Brazil (protocol number 2010/15) and all participants signed the informed consent.

## **2.2. Interventions**

Senior psychology students conducted the interventions after specific training with experienced professionals on two models of psychotherapy. A pilot study was conducted with older patients in order to ensure appropriate model implementation. The participants who met the eligibility criteria were randomized using the sealed envelope method, where subjects randomly choose a sealed envelope which contains one of the two models of intervention: Cognitive Behavioral Psychotherapy (CBP) or Cognitive Narrative Psychotherapy (CNP).

Both intervention models consisted in seven weekly structured sessions. All sessions were individual and 1h long. Treatment protocols were created based on manuals developed for both models. The manual for CBP is grounded on Beck et al. (Beck, Rush & Emery, 1997) theory and the manual of CNP was structured based on the proposal of Gonçalves & Machado (Gonçalves & Machado, 1999).

Depressive symptoms were assessed with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Williams, 1998), which was also used in order to measure symptoms severity before and after cognitive psychotherapies and in the six-month follow-up. This instrument has 17 items classified quantitatively according to the intensity of the symptoms. The total score is the sum of all items and the scores can range from 0 to 54. Scores between 0 and 6 indicate absence of depression, scores between 7 and 17 indicate mild depression, scores between 18 and 24 indicate moderate depression, and scores over 24 indicate severe depression.

#### **2.4. Data collection**

Individuals were assessed in regard to sociodemographic characteristics and life style, such as age, gender, and socioeconomic status. Socioeconomic classification was assessed using the National Economic Indicator, considering 12 assets and the education of the head of the family by means of principal component analysis, based on the 2000 census in the Brazilian population (Barros & Victora, 2000).

#### **2.5. Biochemical assay**

Ten milliliters of blood sample was withdrawn by venipuncture between 8 and 11 a.m. from participants of both studies. Blood collection from the control group occurred right after the diagnosis and the MDD group were collected before the beginning of the psychotherapy intervention, after seven sessions therapy and six-month follow-up. The blood was immediately centrifuged at 4000×g for 15 min and the isolated serum was kept frozen at -80 °C until analysis.

For oxidative stress analysis, serum protein content was measured by biocinchoninic acid (BCA) assay using bovine serum albumin as standard (Smith et al.,

1985). Samples were run in duplicates for all assays and the analyzers were blind. The oxidative stress analyses were performed in 49 subjects per group.

### **2.5.1 Thiobarbituric acid reactive species formation (TBARS)**

TBARS, a measure of lipid peroxidation, was determined according to the method described by Esterbauer and Cheeseman (Esterbauer & Cheeseman, 1980). Briefly, serum samples were mixed with trichloroacetic acid 10 % and thiobarbituric acid 0.67 % and heated in a boiling water bath for 25 min. TBARS was determined by the absorbance at 532 nm. Results were reported as nmol of TBARS per mg protein.

### **2.5.2 Nitric Oxide assay (NO)**

Concentration of NO was measured in terms of its products nitrite ( $\text{NO}^{2-}$ ) and nitrate ( $\text{NO}^{3-}$ ). The test is based on the reduction of nitrate to nitrite using the granulated cadmium and conversion, using Greiss reagent, of nitrite into a purple compound – chromophore, which is measured colorimetrically at 540 nm (Talarowska et al., 2012). NO products are expressed as  $\mu\text{mol/L}$  of serum.

### **2.5.3 Superoxide dismutase assay (SOD)**

SOD activity was measured by the method of Misra and Fridovich (Misra & Fridovich, 1972). This method is based on the inhibition of superoxide dependent adrenaline auto-oxidation in a spectrophotometer at 480 nm and the specific activity was reported as units per mg protein.

### **2.5.4 Total sulfhydryl content**

This assay was performed as described by Aksenov and Markesbery (Aksenov & Markesbery, 2001), which is based on the reduction of DTNB by thiols and in turn becomes oxidized (disulfide) generating a yellow derivative (TNB) whose absorption is measured spectrophotometrically at 412 nm. Briefly, serum assays were added to PBS buffer pH 7.4 containing EDTA. The reaction was started by the addition of 5,5'-dithio-

bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB). Results were reported as  $\mu\text{mol TNB}$  per mg protein.

## 2.6. Statistics analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 21.0. Data from oxidative stress parameters and depressive symptoms had a non-Gaussian distribution and were logarithmically transformed. The Chi-Square and Paired *Student t* test were used in order to analyze sample characteristics. Comparisons between oxidative stress parameters in control and MDD group were made by Paired *Student t* test. Comparisons between oxidative stress parameters in MDD group at baseline, post-treatment and follow-up, were made by Oneway ANOVA for repeated measures followed by Bonferroni *post hoc* test. Descriptive analyses are presented as percentage, mean, and standard deviation (S.D.). Values of  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant.

## 3. Results

The sociodemographic and clinical information according to diagnosis are summarized in Table 1. The sample was balanced by gender and age and no differences were observed between groups. The results show that cognitive psychotherapies were able to reduce successfully depressive symptoms in the MDD participants in the post-treatment ( $p < 0.001$ ) and six-month follow-up ( $p < 0.001$ ) compared to baseline as evaluated by HAMD score [ $12.35 \pm 3.55$  baseline;  $4.84 \pm 3.42$  post-treatment; and  $5.20 \pm 4.61$  six-month follow-up ( $F = 64.45$ ,  $\eta^2 = 0.64$ ,  $p < 0.001$ )]. No differences were observed between the two cognitive psychotherapy models regarding to effectiveness of treatment and oxidative stress parameters modulation (data not shown).

The existence of peripheral toxicity in MDD patients, evaluated here by the evaluation of oxidative stress parameters, was demonstrated in Fig.1 (A-D) for MDD and control group comparisons. The Fig.1A shows increased TBARS levels in serum of MDD patients as compared to control group ( $0.0014\pm 0.0027$  and  $0.00017\pm 0.00029$  nmol/mg of protein, respectively;  $p<0.001$ ). Higher levels of NO were also evidenced in the serum of MDD patients when compared to control subjects ( $71.28\pm 19.91$  and  $61.59\pm 27.17$   $\mu\text{mol/L}$  of serum, respectively;  $p=0.004$ ) as showed in Fig. 1B. The SH content in the serum of MDD patients was significantly lower than the control group, representing an impairment in the general antioxidant status ( $3.84\pm 1.12$  and  $4.31\pm 1.35$   $\mu\text{mol TNB/mg}$  of protein, respectively;  $p=0.037$ ) (Fig. 1C). Finally, as shown in Fig. 1D, serum SOD activity was not statistically different between MDD and control group ( $6.80\pm 4.74$  and  $4.73\pm 4.83$  units/mg of protein, respectively;  $p=0.100$ ).

Notably, Fig. 2 (A-D) represents the impact of cognitive psychotherapies in the oxidative stress parameters. The results depicted in Fig. 2A show that lipid peroxidation levels evaluated by TBARS were significantly decreased six months later the last psychotherapy session when compared to the baseline ( $p<0.001$ ) and when compared to the post-treatment ( $p=0.021$ ) [ $0.0014\pm 0.0027$  baseline;  $0.00033\pm 0.00024$  post-treatment and  $0.00033\pm 0.00047$  nmol/mg of protein in the six-month follow-up ( $F=17.84$ ,  $\eta^2 0.29$   $p<0.001$ )]. In addition, the psychotherapy significantly reduced NO levels in the post-treatment ( $p=0.005$ ) and six-month follow-up ( $p<0.001$ ) when compared to baseline, as represented in Fig.2B [ $71.28\pm 19.91$  baseline,  $61.08\pm 34.23$  post-treatment and  $40.92\pm 24.71$   $\mu\text{mol/L}$  of serum in the six-month follow-up ( $F=49.06$ ,  $\eta^2 0.50$ ,  $p<0.001$ )]. Fig.2C demonstrates that the intervention with cognitive psychotherapies were able to increase significantly the SH content in the post-treatment compared to the baseline ( $p<0.001$ ), in addition, the intervention was able to maintain the SH content recovery in

the six-month follow-up compared to the baseline ( $p=0.02$ ) [ $3.84\pm 1.30$  baseline,  $4.91\pm 1.66$  post-treatment and  $4.30\pm 0.71$   $\mu\text{mol TNB/mg}$  of protein in the six-month follow-up ( $F=7.82$ ,  $\eta^2$  0.14,  $p=0.007$ )]. Fig.2D shows that the intervention with seven sessions cognitive psychotherapies were not able to modulate SOD activity ( $6.80\pm 4.74$  baseline,  $6.82\pm 4.17$  post-treatment and  $4.60\pm 4.32$  units/mg of protein in the six-month follow-up ( $F=4.27$ ,  $\eta^2$  0.10,  $p=0.046$ ]).

## Discussion

In the present study, we demonstrated that seven sessions of cognitive psychotherapies are able to modulate oxidative stress parameters in MDD patients and this modulation can persist in the six-month follow-up. In line with previous studies we found increased serum levels of TBARS and NO and decreased total thiol content in MDD patients. However, we add a new piece to the puzzle that links the behavioral modifications induced by psychotherapy to the biological markers underlying its effectiveness.

Brief psychotherapies, especially cognitive psychotherapies, are effective in the treatment of depressive symptoms (Bockting et al., 2011; Lopes et al., 2014<sup>b</sup>; Mondin et al., 2014; Stice, Rohde, Gau & Wade, 2010; Strunk & DeRubeis, 2001). However, the biological processes involved in this therapeutic approach are still unclear. Previous studies found an impact of cognitive behavior psychotherapy in the levels of pro-inflammatory markers and in the expression of inflammatory pathways in peripheral blood cells (Chen et al., 2008; Doering, Martinez-Maza, Vredevoe & Cowan, 2008; Kéri, Szabó & Kelemen, 2014). A recent work from our group also showed that symptoms remission promoted by cognitive behavior psychotherapy, are accompanied by lower peripheral levels of IL-6 in depressed women (Gazal et al., 2013).

Inflammatory process can frequently result in oxidative imbalance observed in patients with MDD (Behr, Moreira & Frey, 2012; Chung et al 2013; Jorgensen et al., 2013; Stefanescu & Ciobica, 2012; Palta, Samuel, Miller & Szanton, 2014). Indeed, our findings showed higher systemic toxicity in MDD patients supporting the oxidative stress hypothesis of depression (Leonard & Maes, 2012; Ng, Berk, Dean & Bush, 2008). The relationship between oxidative stress and MDD may arise from the vulnerability of nervous system to oxidative damage. This assumption is supported by the high utilization of oxygen by brain cells, high content of lipids as substrates for oxidation and redox potential of several neurotransmitters. This scenario is even aggravated by inefficient antioxidant mechanisms in the brain tissue (Gutteridge & Halliwell, 2010). Indeed, our study further reinforces the literature data that shows elevated levels of lipid peroxidation in patients with MDD (Galecki, Szemraj, Bieńkiewicz, Florkowski & Galecka, 2009; Rybka et al., 2013; Stefanescu & Ciobica, 2012; Kotan, Sarandol, Kirhan, Ozkaya & Kirli, 2011). Still in respect to antioxidant profile, our study demonstrated that cognitive psychotherapies treatment increase the thiol content showed in depressive patients. This finding supports the rationale that cysteine residues involved in the crucial regulation of many key proteins and peptides might be susceptible targets of oxidation in the patients with depression.

Our results also showed that serum NO levels were increased in MDD patients and the treatment with cognitive psychotherapies decreased these levels to values close to the control group. In line with our results, evidences demonstrated that antidepressant-like effects in preclinical models can be induced by decreasing NO levels or by blocking NO synthesis in the brain (da Silva, Matteussi, dos Santos, Calixto & Rodrigues, 2000; Joca & Guimarães, 2006; Suzuki, Yagi, Nakaki, Kanba & Asai, 2001). In addition, inhibitors of nitric oxide synthase are known to enhance the

extracellular levels of serotonin and dopamine in major brain areas involved in the pathophysiology of depression (Wegener, Volke & Rosenberg, 2000). Clinical studies show an increased production of systemic NO in depressed patients, suggesting their involvement with depressive symptoms (Herken et al., 2007; Talarowska et al., 2012). Moreover, plasma NO metabolites were decreased after paroxetine treatment (Chrapko et al., 2006), further supporting the idea that psychotherapy might share with pharmacological antidepressants some of the molecular targets.

SOD is an enzyme activated in response to superoxide radical formation mainly present in the intracellular space (Fridovich, 1995). Despite its low concentration outside the cell, formation of superoxide radical associated with membrane damage induced by lipid peroxidation can increase the extracellular levels and the activity of SOD. This effect is generally accepted as a compensatory response that occurs after formation of high amounts of RO&NS (Konat & Wiggins, 1985). From this point of view, studies have shown enhanced SOD activity in depressed patients (Galecki, Szemraj, Bieńkiewicz, Florkowski & Galecki, 2009; Kodydková et al., 2009; Kotan, Sarandol, Kirhan, Ozkaya & Kirli, 2011; Sarandol et al., 2007). In addition, serum levels of SOD were positively associated with severity of depressive symptoms (Khanzode, Dakhale, Khanzode, Saoji & Palasodkar, 2003). The pharmacological treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) decreased peripheral levels of oxidative stress parameters as lipid peroxidation and SOD activity (Khanzode, Dakhale, Khanzode, Saoji & Palasodkar, 2003; Kotan, Sarandol, Kirhan, Ozkaya & Kirli, 2011). Here we did not find alterations on serum SOD activity in patients with MDD, however, we showed only a tendency of cognitive psychotherapy treatment in reducing serum SOD activity, but this result was not statistically significant.

Important to note that studies have been shown that both cognitive and narrative psychotherapies are similarly effective in symptomatic reduction of MDD (Lopes et al., 2014<sup>b</sup>, Mondin et al., 2014). Moreover, some findings point-out that different treatments, such as CBP, Person-Centred Therapy (PCT) and Psychodynamic Therapy (PDT) are broadly equivalent despite their variance of therapeutic approaches (Collerton, 2013; Stiles, Barkham, Mellor-Clark & Connell, 2008). In this way, we can suggest that a common biological pathway could be modulated during the psychotherapy treatments, also explaining why we do not found differences in symptoms remission and oxidative stress parameters regarding to CBP or CNP intervention in our sample.

Imaging studies showed that CBP is able to improve depressive symptoms by modulating functioning and metabolism of specific limbic and cortical regions (Collerton, 2013; Linden, 2006). In addition, the time-course of symptoms remission after the beginning of psychotherapy supports an initial impact on cortical function, as improvements in hopelessness and mood generally precede changes in vegetative and motivational states (Rush, Beck, Kovacs, Weissenburger & Hollon, 1982; Rush, Kovacs, Beck, Weissenburger & Hollon, 1981). The lasting effect on oxidative stress parameters observed in the six-month follow-up of MDD patients is supported by previous studies that report the maintenance of symptom remission in this period (Lopes, Gonçalves, Fassnacht, Machado & Sousa, 2014<sup>a</sup>; Stice, Rohde, Gau & Wade, 2010). Further, MDD patients who underwent functional magnetic resonance imaging (fMRI) scan showed persistent neuroanatomical changes after CBP intervention (Sankar et al., 2014). Studies correlating oxidative stress parameters and MDD have shown consistent results. Since the present study aimed to investigate the impact of brief psychotherapies for depression on the oxidative stress parameters, we showed for the

first time the ability of cognitive psychotherapies in improving oxidative imbalance associated with this pathological condition. It is important to highlight that this mechanism is also involved in the final antidepressant effect of several classes of antidepressants. Thus, at least in patients with mild to moderate depression the psychotherapy can represent an advantage when compared to pharmacotherapy since is devoid of side effects (Berton & Nestler, 2006; Wong & Licinio, 2001). Important limitations for this study are the sample size. However, although the results might give a first insight on the top-down process that link brain functional activation patterns, peripheral alterations and clinical response to psychotherapy, future studies should address these populations.

## **Conclusion**

MDD is accompanied by peripheral oxidative stress, and cognitive psychotherapies treatment for depression are able to reduce oxidative stress parameters with lasting effects by six months later, suggesting that the control of oxidative damage might represent an important mechanism associated with the clinical improvement after psychotherapy.

## **Acknowledgments**

The authors wish to thank FAPERGS and CNPq foundations, and the Brazilian Government for supporting the present research.

## **Disclosures**

The authors of this paper do not have any potential conflict of interests in connection with this manuscript.

## References

- Aksenov, M. Y., & Markesbery, W. R. (2001). Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 302(2-3), 141-145.
- Barros, A. J. D., & Victora, C. G. (2005). Indicador econômico para o Brasil baseado no censo demográfico de 2000. *Revista de Saúde Pública*, 39, 523–529.
- Beck, A. T., Rush, A. J., & Emery, G. (1997). *Terapia Cognitiva da Depressão*. Artes Médicas: Porto Alegre.
- Behr, G. A., Moreira, J. C., & Frey, B. N. (2012). Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 609421.
- Berton, O., & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7, 137-151.
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. Á., Bekaroğlu, M., & Geğer, O. (2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 64, 43-51.
- Bockting, C. L., Kok, G. D., van der Kamp, L., Smit, F., van Valen, E., Schoevers, R., van Marwijk, H., Cuijpers, P., Riper, H., Dekker, J., & Beck, A. T. (2011). Disrupting the rhythm of depression using Mobile Cognitive Therapy for recurrent depression: randomized controlled trial design and protocol. *BMC Psychiatry*, 14, 11-12.
- Chen, H. Y., Cheng, I. C., Pan, Y. J., Chiu, Y. L., Hsu, S. P., Pai, M. F., Yang, J. P., Peng, Y. S., Tsai, T. J., & Wu, K. D. (2011). Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decreases inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients. *Kidney International*, 80(4), 415-422.

Chrapko, W., Jurasz, P., Radomski, M. W., Archer, S. L., Newman, S. C., Baker, G., Lara, N., & Le Mellédo, J. M. (2006). Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31(6), 1286-1293.

Chung, C. P., Schmidt, D., Stein, C. M., Morrow, J. D., & Salomon, R. M. (2013). Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. *Psychiatry Research*, 206(2-3), 213-216.

Collerton, D. (2013). Psychotherapy and brain plasticity. *Frontiers in Psychology*, 4, 548.

da Silva, G. D., Matteussi, A. S., dos Santos, A. R., Calixto, J. B., & Rodrigues, A. L. (2000). Evidence for dual effects of nitric oxide in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Neuroreport*, 11(17), 3699-3702.

Del-Bem, C. M., Vilela, A. A., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Labate, C. M., & Zuardi, A. W. (2001). Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(3), 156-159.

Doering, L. V., Martinez-Maza, O., Vredevoe, D. L., & Cowan, M. J. (2008). Relation of depression, natural killer cell function, and infections after coronary artery bypass in women. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 7(1), 52-58.

Esterbauer, H., & Cheeseman, K. H. (1980). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in Enzymology*, 186, 407-421.

Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 97-112.

Galecki, P., Szemraj, J., Bienkiewicz, M., Florkowski, A., & Galecka, E. (2009). Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological Reports: PR*, 61(3), 436-447.

Gazal, M., Souza, L. D., Fucolo, B. A., Wiener, C. D., Silva, R. A., Pinheiro, R. T., Jansen, K., Ghisleni, G., Oses, J. P., & Kaster, M. P. (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.

Gonçalves, O. F., & Machado, P. P. (1999). Cognitive narrative psychotherapy: research foundations. *Journal of Clinical Psychology*, 55(10), 1179-1191.

Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (2010). Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochememical and Biophysical Research Communication*, 393(4), 561-564.

Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M. E., Bulut, M., Kap, O., Yumru, M., Savas, H. A., & Akyol, O. (2007). Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research*, 38(2), 247-252.

Herken, H., Uz, E., Ozyurt, H., & Akyol, O. (2001). Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 52(3), 289-290.

Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Evans, M. D., Wiemer, M. J., Garvey, M. J., Grove, W. M., & Tuason, V. B. (1992). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Archives of General Psychiatry*, 49(10), 774-781.

Joca, S. R., & Guimarães, F. S. (2006). Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects. *Psychopharmacology*, 185(3), 298-305.

Jorgensen, A., Krogh, J., Miskowiak, K., Bolwig, T. G., Kessing, L. V., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Henriksen, T., Weimann, A., Poulsen, H. E., & Jorgensen, M. B. (2013). Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression:

associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorder*, 149(1-3), 355-362.

Kéri, S., Sazbó, C., & Kelemen, O. (2014). Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior and Immunity*, 40, 235-423.

Khanzode, S. D., Dakhale, G. N., Khanzode, S. S., Saoji, A., & Palasodkar, R. (2003). Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report*, 8(6), 365-370.

Kodydková, J., Vávrová, L., Zeman, M., Jiráček, R., Macásek, J., Stanková, B., Tvrzická, E., & Zák, A. (2009). Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical Biochemistry*, 42(13-14), 1368-1374.

Konat, G.W., & Wiggins, R. C. (1985). Effect of reactive oxygen species on myelin membrane proteins. *Journal of Neurochemistry*, 45(4), 1113–1118.

Kotan, V. O., Sarandol, E., Kirhan, E., Ozkaya, G., & Kirli, S. (2011). Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(5), 1284-1290.

Kuloglu, M., Ustundag, B., Atmaca, M., Canatan, H., Tezcan, A. E., & Cinkilinc, N. (2002). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function*, 20(2), 171-175.

Leonard, B., & Maes, M. (2012). Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 36(2), 764-785.

Linden, D. E. (2006). How psychotherapy changes the brain - the contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry*, 11(6), 528-538.

Lopes, R. T., Gonçalves, M. M., Fassnacht, D. B., Machado, P. P. P., & Sousa, I. (2014)<sup>a</sup>. Long-term effects of psychotherapy on moderate depression: A comparative study of narrative therapy and cognitive-behavioral therapy. *Journal of Affective Disorders*, 167, 64-73.

Lopes, R. T., Gonçalves, M. M., Machado, P. P. P., Sinai, D., Bento, T., & Salgado, J. (2014)<sup>b</sup>. Narrative therapy vs. Cognitive-behavioral therapy for moderate depression: Empirical evidence from a controlled clinical trial. *Psychotherapy Research*, 24(6), 662-674.

Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 676-692.

Misra, H. P., & Fridovich, I. (1972). The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, 247(10), 3170-3175.

Mondin, T. C., de Azevedo, T. C., Jansen, K., Spessato, C. B., de Mattos, L. S., & da Silva, R. A. (2014). Effects of cognitive psychotherapy on the biological rhythm of patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 155, 142-148.

Monfrim, X., Gazal, M., De Leon, P. B., Quevedo, L., Souza, L. D., Jansen, K., Osés, J. P., Pinheiro, R. T., Silva, R. A., Lara, D. R., Ghisleni, G., Spessato, B., & Kaster, M. P. (2014). Immune dysfunction in bipolar disorder and suicide risk: is there an association between peripheral corticotropin-releasing hormone and interleukin-1 $\beta$ ? *Bipolar Disorders*, 16(7), 741-747.

Nemeroff, C. B. (2007). The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 189-206.

Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A.I. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base on therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(6), 851-876.

Ozcan, M. E., Gulec, M., Ozerol, E., Polat, R., & Akyol, O. (2004). Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 19(2), 89-95.

Palta, P., Samuel, L. J., Miller, ER3rd., & Szanton, S. L. (2014). Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic Medicine*, 76(1), 12-19.

Popa-Wagner, A., Mitran, S., Sivanesan, S., Chang, E., & Buga, A. M. (2013). ROS and the brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 963520.

Rush, A. J., Beck, A. T., Kovacs, M., Weissenburger, J., & Hollon, S. D. (1982). Comparison of the effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on hopelessness and self-concept. *The American Journal of Psychiatry*, 139(7), 862-866.

Rush, A. J., Kovacs, M., Beck, A. T., Weissenburger, J., & Hollon, S. D. (1981). Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 3(3), 221-229.

Rybka, J., Kędziora-Kornatowska, K., Banaś-Leżańska, P., Majsterek, I., Carvalho, L. A., Cattaneo, A., Anacker, C., & Kędziora, J. (2013). Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radical Biology & Medicine*, 63, 187-194.

Sankar, A., Scott, J., Paszkiewicz, A., Giampietro, V. P., Steiner, H., & Fu, C. H. (2014). Neural effects of cognitive behavior psychotherapy. *Psychological Medicine*, 22, 1-9.

Sarandol, A., Sarandol, E., Eker, S. S., Erdinc, S., Vatansever, E., Kirli, S. (2007). Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human Psychopharmacology*, 22(2), 67-73.

Savas, H. A., Gergerlioglu, H. S., Armutcu, F., Herken, H., Yilmaz, H. R., Kocoglu, E., Selek, S., Tutkun, H., Zoroglu, S. S., & Akyol, O. (2006). Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7(1), 51-55.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Herhueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33, quiz 34-57.

Siwek, M., Sowa-Kućma, M., Dudek, D., Styczeń, K., Szewczyk, B., Kotarska, K., Misztakk, P., Pilc, A., Wolak, M., & Nowak, G. (2013). Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacological Reports: PR*, 65(6), 1558-1571.

Smith, P. K., Krohn, R. I., Hermanson, G. T., Mallia, A. K., Gartner, F. H., Provenzano, M. D., Fujimoto, E. K., Goeke, N. M., Olson, B. J., & Klenk, D. C. (1985). Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Analytical Biochemistry*, 150(1), 76-85.

Stefanescu, C., & Ciobica, A. (2012). The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3), 34-38.

Stice, E., Rohde, P., Gau, J. M., & Wade, E. (2010). Efficacy trial of a brief cognitive-behavioral depression prevention program for high-risk adolescents: effects at 1- and 2-year follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(6), 856-867.

Stiles, W. B., Barkham, M., Mellor-Clark, J., & Connell, J. (2008). Effectiveness of cognitive-behavioural, person centred, and psychodynamic therapies in UK primary-

care routine practice: replication in a larger sample. *Psychological Medicine*, 38(5), 677-688.

Strunk, D. R., & DeRubeis, R. J. (2001). Cognitive therapy for depression: a review of its efficacy. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 15, 289–297.

Suzuki, E., Yagi, G., Nakaki, T., Kanba, S., & Asai, M. (2001). Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *Journal of Affective Disorders*, 63(1-3), 221-224.

Talarowska, M., Galecki, P., Maes, M., Orzechowska, A., Chamielec, M., Bartosz, G., & Kowalczyk, E. (2012). Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neuroscience Letters*, 510(2), 127-131.

Wegener, G., Volke, V., & Rosenberg R. (2000). Endogenous nitric oxide decreases hippocampal levels of serotonin and dopamine in vivo. *British Journal of Pharmacology*, 130(3), 575-580.

Williams, J. B. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry*, 45(8), 742–747.

Wong, M. L., & Licinio, J. (2001). Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(5), 343-351.

## Legends

**Figure 1:** Determination of oxidative stress parameters represented by (A) TBARS formation, (B) nitric oxide (NO) levels, (C) total thiol content (SH) and, (D) superoxide dismutase (SOD) activity on control subjects (Control) and depressive patients (MDD). Graph is expressed as mean + S.E.M. (\*\*\*) Denotes  $p \leq 0.001$ , (\*\*)  $p \leq 0.01$  and (\*)  $p \leq 0.05$  when compared to the control group.

**Figure 2:** Determination of oxidative stress parameters represented by (A) TBARS formation, (B) nitric oxide (NO) levels, (C) total thiol content (SH) and, (D) superoxide dismutase (SOD) activity on depressive patients (MDD) in the baseline, post-treatment and six-month follow-up of cognitive psychotherapies intervention. Graph is expressed as mean + S.E.M. (\*\*\*) Denotes  $p \leq 0.001$ , (\*\*)  $p \leq 0.01$  and (\*)  $p \leq 0.05$  when compared to the baseline group.

**Table 1.** The sociodemographics information according to clinical diagnosis.

Variables	Control	MDD	<i>p</i> value
<b>Age (years)</b>	24.14±3.22	24.06±3.52	0.90
<b>Gender</b>			
Female	39(20.4%)	39(20.4%)	1.00
Male	10(79.6%)	10(79.6%)	
<b>Socioeconomic class</b>			
High	20(40.8%)	17(34.7%)	0.41
Intermediate	13(26.5%)	12(24.5%)	
Low	16(32.7%)	20(40.8%)	
<b>HAMD score</b>			
Baseline	-	12.35±3.55	<0.001
Post-treatment	-	4.84±3.42	
Six-month follow-up	-	5.20±4.61	
<b>Total</b>	49	49	

Results are displayed as number and % and analyzed by Pearson  $\chi^2$  or by mean  $\pm$  S.D. analyzed by Paired Student's *t*-test or oneway repeated measures Analysis of Variance (ANOVA) followed by Bonferroni *post hoc* test when appropriate.  $p \leq 0.05$  was considered as significant. MDD, Major Depressive Disorder; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression.

Figure 1.

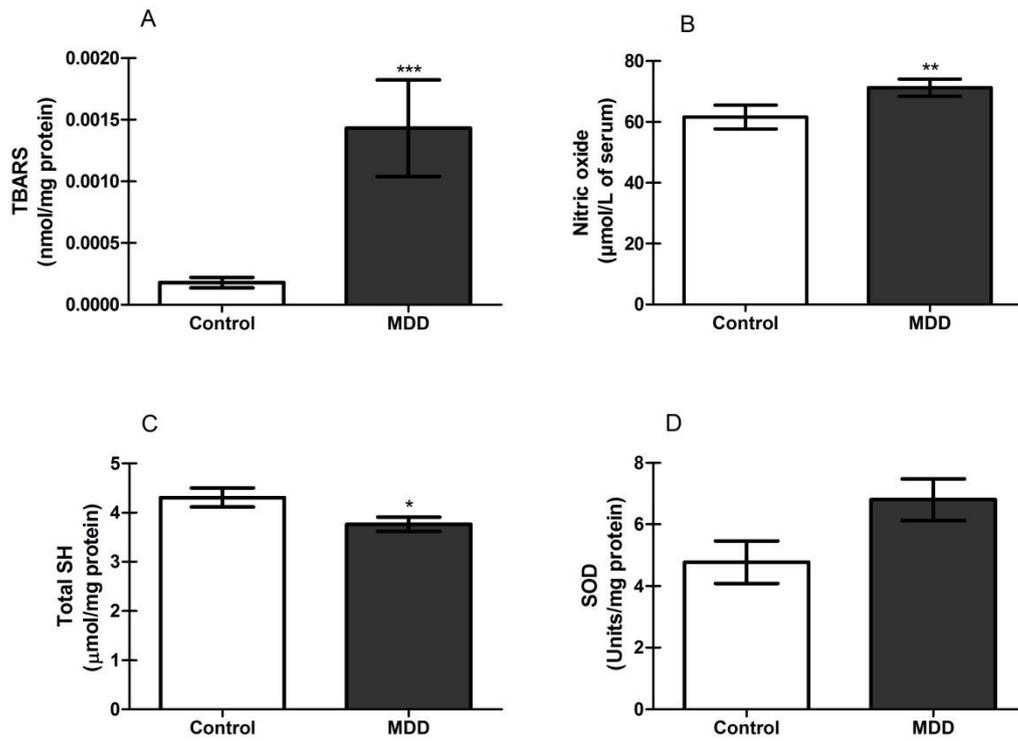
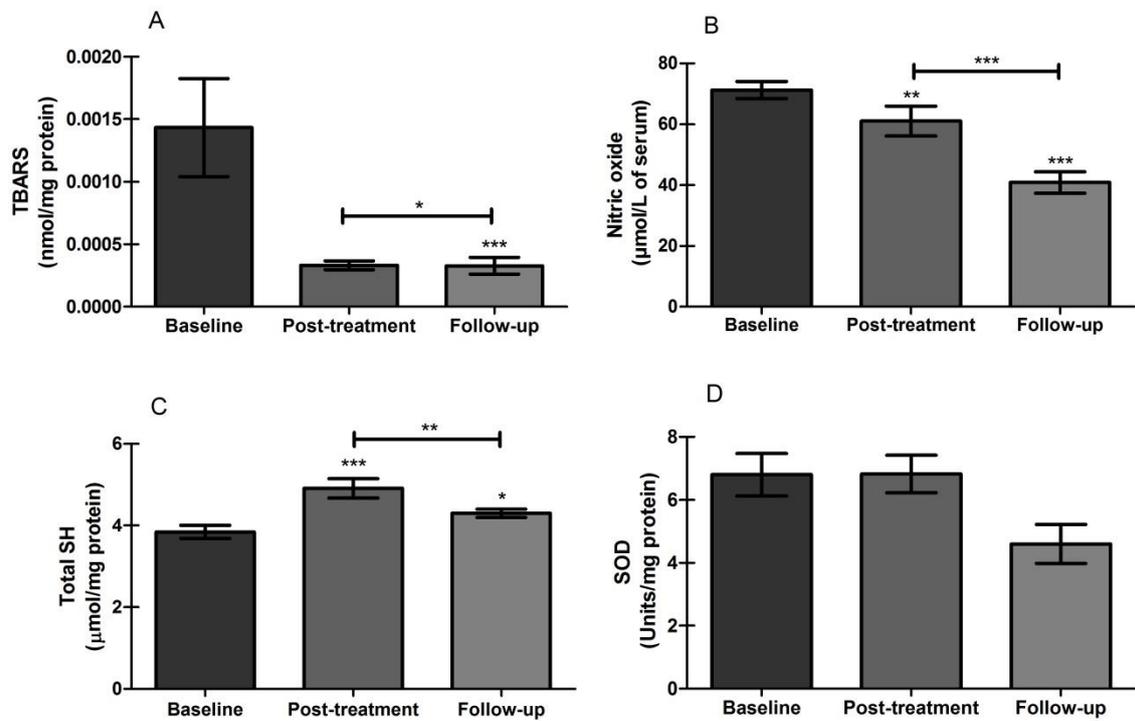


Figure 2.



## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, nós mostramos que a DM está acompanhada por alterações nos parâmetros oxidativos e que sete sessões de tratamento psicoterapêutico com PCC ou PCN são capazes de modular esses parâmetros (Figura 9).

De acordo com outros estudos, mostramos que os níveis periféricos de TBARS e de ON estavam significativamente aumentados e que o conteúdo total de SH estava significativamente diminuído no soro de pacientes diagnosticados com DM quando comparados aos indivíduos controles sem história prévia de transtornos psiquiátricos. Após o tratamento psicoterapêutico, os indivíduos apresentaram redução dos níveis séricos de ON e este comportamento perdurou seis meses após o término do tratamento. Além disso, os níveis séricos de TBARS diminuíram significativamente 6 meses após o término da intervenção e o conteúdo total de SH aumentou no período pós-intervenção, sendo que este se manteve na avaliação feita seis meses após o término do tratamento. Neste estudo, não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos da SOD de pacientes com DM comparados ao grupo controle, e nem em relação ao tratamento com as psicoterapias.

As psicoterapias PCC e PCN já foram utilizadas com sucesso para o tratamento da DM e mostraram-se efetivas na redução da sintomatologia dos pacientes [11-13,88]. Contudo, os parâmetros biológicos por trás da efetividade destas intervenções não são bem conhecidos. Poucos estudos foram publicados até o momento mostrando a modulação das psicoterapias em relação à parâmetros biológicos. Keri e colaboradores (2014) mostraram uma redução significativa na expressão de moléculas inflamatórias nas células mononucleares de sangue periférico após o tratamento com a PCC [15]. Além disso, nosso grupo mostrou em um estudo recente que, mulheres depressivas apresentaram menores níveis de IL-6 após o tratamento com PCC [35].

Marcadores inflamatórios e oxidativos estão associados com a patofisiologia da depressão [14]. Além disso, esses dois processos estão intimamente relacionados [79], embora ainda haja contradições e incertezas em relação ao processo causal.

Nossos achados suportam a hipótese da toxicidade sistêmica mediada por ERO&Ns na patologia da DM [14,104,105]. Diversos estudos mostram um aumento nos níveis de TBARS em pacientes com DM e esses níveis são reduzidos com o tratamento utilizando antidepressivos ou terapia eletroconvulsiva [14]. Além disso, níveis aumentados de ON também são frequentemente encontrados [26,59]. Evidências mostram que o tratamento com antidepressivos diminui significativamente a síntese de ON em modelos pré-clínicos, atuando através do bloqueio da síntese de ON [106-108]. Além disso, metabólitos de ON foram diminuídos após o tratamento com paroxetina [109]. Isso pode nos levar à ideia de que o tratamento com as psicoterapias também possa dividir alguns alvos biomoleculares com o tratamento farmacológico.

Quando analisamos o conteúdo total de SH, encontramos um prejuízo na capacidade antioxidante total dos pacientes com DM que foi revertido pelo tratamento psicoterápico, mostrando que os resíduos de cisteína representam uma importante defesa para a regulação de proteínas e peptídeos-chave sujeitos ao dano oxidativo [68].

A SOD é uma enzima ativada em resposta à formação do radical superóxido presente principalmente no espaço intracelular [110]. Contudo sua atividade também é exercida e mensurada no meio extracelular. Nesse sentido, diversos estudos mostram a atividade exacerbada da SOD no soro de pacientes com DM [75,111-113]. Entretanto, nosso estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas em relação à atividade da SOD nos pacientes com DM tanto quando comparados ao grupo controle quanto em relação ao tratamento.

Alguns estudos mostram que diferentes tratamentos como PCC, Abordagem Centrada na Pessoa (ACP) e Terapias Psicodinâmicas são muito equivalentes apesar da variância em relação ao alvo terapêutico [34,114], e por isso, sugere-se que as psicoterapias possam dividir vias de sinalizações biológicas comuns durante o tratamento. Isso poderia explicar porque não encontramos diferenças nos parâmetros oxidativos em ambas psicoterapias utilizadas neste estudo, PCC e PCN.

Estudos de imagem corroboram com as mudanças biológicas induzidas pelas psicoterapias, mostrando que a PCC foi capaz de melhorar os sintomas depressivos através da modulação da funcionalidade e do metabolismo de regiões límbicas e corticais específicas [30,34].

Finalmente, observamos que o efeito das psicoterapias foi mantido seis meses após o término do tratamento. Esse resultado é reforçado pelos achados de outros estudos que mostram que a remissão dos sintomas é mantida no período de acompanhamento de pacientes com DM tratados com psicoterapias [11,115]. Além disso, pacientes submetidos à testes de imagem por ressonância magnética funcional (fRMI) mostraram mudanças neuroanatômicas persistentes após a intervenção com PCC [116].

Uma importante limitação do nosso estudo foi o tamanho amostral e o pequeno período de acompanhamento dos pacientes com DM após o término da intervenção psicoterapêutica.

## 11. CONCLUSÃO

A DM está acompanhada de um aumento nos parâmetros de estresse oxidativo periférico e o tratamento com psicoterapias, PCC ou PCN, é capaz de modular o perfil oxidativo encontrado nos pacientes com DM. Além disso, os efeitos das psicoterapias são capazes de serem mantidos por até seis meses após o término da intervenção, mostrando que o dano ocasionado pelo estresse oxidativo pode ser efetivamente modulado pela intervenção psicoterapêutica (Figura 9).

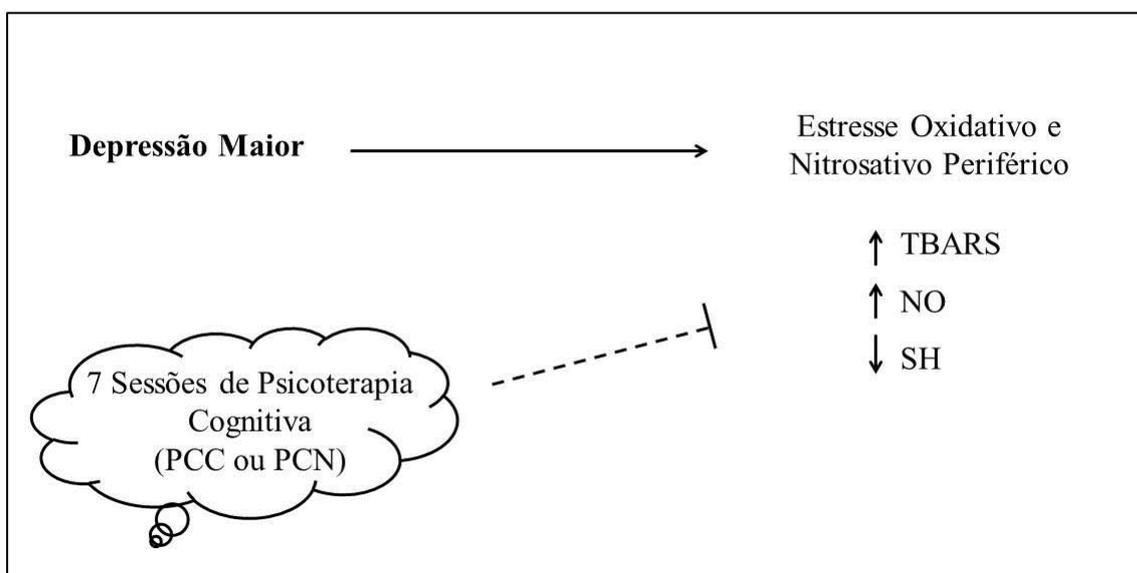


Figura 9. Depressão maior e estresse oxidativo: Efeito das psicoterapias

## **ANEXOS**

**Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado:** Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.

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?**

Com este estudo buscamos testar modelos de tratamento para pessoas com transtornos de humor. Para medir alterações bioquímicas prévias e pós-intervenção, será coletado sangue das pessoas com indicativo de transtornos de humor. Assim, será possível entender melhor modificações de algumas substâncias em consequência do tratamento.

**Como o estudo será realizado?**

Será realizada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirado 10 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

**Existem 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 de saúde. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função dos transtornos de humor.

**Itens importantes:**

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 hospital.

**O que eu ganho com este estudo?**

Você pode se beneficiar pelo tratamento proposto pela equipe de pesquisa que lhe é oferecido sem nenhum custo e de forma rápida. Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos de humor, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora dos transtornos, 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 Karen Jansen pelos telefones: 81186112 – 21288404 ou Rita Silva pelo telefone: 21288328 – 84178817

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento  
Universidade Católica de Pelotas  
Fone: 21288404 - 81228378

**Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado:** Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.

**“PESQUISA SOBRE TEMPERAMENTO E TRANSTORNOS PSÍQUICOS  
DE JOVENS ADULTOS DE 18 A 35 ANOS DA CIDADE DE PELOTAS”**

Este estudo está sendo realizado com adultos de 18 a 35 anos e pretende avaliar as relações do temperamento/comportamento com as características psicológicas, psiquiátricas, sociais e neurobiológicas.

Iniciaremos as entrevistas em agosto de 2010 e pretendemos finalizá-las 2011.

Se você aceitar fazer parte deste estudo, irá responder a um questionário que será aplicado por entrevistadores e precisará tirar sangue.

Os dados fornecidos por você durante a aplicação do questionário será utilizado posteriormente para análise, produção de artigos científicos científica e relatórios (para a coordenação dos serviços de saúde e CNPq). Entretanto, a equipe envolvida na pesquisa garante que a sua identidade permanecerá em sigilo, respeitando a sua privacidade. Esta pesquisa não apresenta qualquer risco importante a sua saúde. O único inconveniente que o participante pode ter é formar um pequeno hematoma (mancha roxa) no braço, em função da coleta do sangue.

Será coletado sangue (15ml) para que possamos dosar hormônios, que podem influenciar a presença de sintomas relacionados com o temperamento/comportamento dos participantes da pesquisa. Além disso será coletado 3 ml de saliva, por profissionais treinados. Posteriormente, as amostra de sangue e saliva serão examinados para determinar variações bioquímicas e hormonais. Ao final desse trabalho todos os dados que possam vincular seu nome serão inutilizados, para que os resultados possam eventualmente ser utilizados em pesquisas futuras sobre o mesmo assunto.

Este estudo pode trazer vários benefícios. Ainda que em longo prazo, poderemos saber diferenciar variantes bioquímicas e hormonais que possam aumentar a predisposição a sintomas relacionados a comportamento/temperamento. Essas descobertas ajudarão o desenvolvimento do conhecimento científico, que poderá eventualmente beneficiar você ou outras famílias.

Os participantes que forem diagnosticados com algum transtorno psicológico/psiquiátrico serão encaminhados para o Ambulatório do Campus da Saúde da UCPEL.

Você é livre para abandonar o estudo em qualquer momento, sem prejuízos ou danos.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com os pesquisadores e coordenadores do projeto: através dos números (53) 2128-8328 Laboratório do Mestrado; - (53) 8403-8723 (Jerônimo Branco); (53) 8122-8378 (Ricardo Silva); – (53) 9156-8075 (Jean Oses).

**Declaração do Participante**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que após tomar conhecimento destas informações, aceito participar da presente pesquisa. Além disso, declaro ter recebido uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

Participante: \_\_\_\_\_

**Declaração de Entrevistador**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei a disposição do(a) entrevistado(a) para esclarecer as suas dúvidas.

**Anexo C – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.**



## RESULTADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas analisou o projeto:

**Número:** 2009/24

**Título do projeto:** *"Transtorno de humor: Epidemiologia, fatores neuroquímicos e psicossociais no tratamento psicoterapêutico"*

**Investigador(a) principal:** Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 18 de junho de 2009, ata nº 05.

A avaliação foi realizada pelos membros do comitê, baseada na análise minuciosa do projeto, apresentada por um dos membros.

Outrossim, informamos que é obrigatório a entrega do relatório de conclusão pela coordenação do referido projeto ao Comitê de Ética – CEP/UCPel, na Secretaria da Pró-Reitoria Acadêmica da Universidade Católica de Pelotas.

Pelotas, 20 de julho de 2009

  
Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro  
Coordenador CEP/UCPel

**Anexo D – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado:** Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UCPel

## RESULTADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas analisou o projeto:

**Número:** 2010/15

**Título do projeto:** *“Estudo do temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências”*

**Investigador(a) principal:** Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 29 de julho de 2010, ata n.º 05.

A avaliação foi realizada pelos membros do comitê, baseada na análise minuciosa do projeto, apresentada por um dos membros.

Outrossim, informamos que é **obrigatório** a entrega do relatório de conclusão pela coordenação do referido projeto ao Comitê de Ética – CEP/UCPel, na Secretaria da Pró-Reitoria Acadêmica da Universidade Católica de Pelotas.

Pelotas, 30 de julho de 2010

  
Prof. Ricardo Tavares Pinheiro  
Coordenador CEP/UCPel

## **Anexo E – Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview**

De acordo com Amorim P. (2000) [91].

# Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais

## Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview

Patrícia Amorim\*

Faculdade Pitié-Salpêtrière da Universidade de Paris VI, França e Núcleo de Atenção Psicossocial (NAPS) Novo Mundo, Goiânia

**Resumo** **Objetivos:** O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria, e pode ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido (de 1 a 3 horas). A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV. Este artigo apresenta os resultados de quatro estudos de validação do instrumento, realizados na Europa e nos EUA.

**Métodos:** Os estudos 1 (França) e 2 (EUA) testaram a confiabilidade – entre avaliadores e teste-reteste – da versão DSM-III-R do MINI (n=84, sendo 42 pacientes psiquiátricos de cada centro) e sua validade com relação ao CIDI (n=346, sendo 296 pacientes psiquiátricos e 50 controles) e ao SCID-P (n=370, sendo 308 pacientes psiquiátricos e 62 controles), respectivamente. O estudo 3 testou a validade de diagnósticos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV) com relação aos diagnósticos clínicos habituais de psiquiatras, em 409 pacientes de centros de atenção primária de quatro países (França, Espanha, Itália e Reino Unido). O estudo 4 testou a confiabilidade entre avaliadores (n=20 pacientes psiquiátricos) e a validade dos módulos *Transtornos Psicóticos*, *Depressão* e *Mania* do MINI Plus - DSM IV (n=104 pacientes psiquiátricos) com relação a dois critérios de referência: diagnósticos do CIDI e diagnósticos clínicos de psiquiatras. Análises quantitativas (índices de concordância e de validade) e qualitativas (razões de discordância) foram realizadas.

**Resultados:** Os índices de confiabilidade do MINI (estudos 1 e 2) e do MINI Plus (estudo 4) foram globalmente satisfatórios. Comparados a vários critérios de referência (CIDI, SCID-P, opinião de peritos), em diferentes contextos (unidades psiquiátricas e centros de atenção primária), o MINI e o MINI Plus mostraram qualidades psicométricas similares às de outras entrevistas diagnósticas padronizadas mais complexas, permitindo uma redução de 50% ou mais no tempo da avaliação. Análises qualitativas identificaram dificuldades e erros diagnósticos ligados aos casos, métodos de avaliação e critérios de diagnósticos estudados. Modificações foram introduzidas para corrigir os problemas identificados e otimizar as propriedades psicométricas do MINI e do MINI Plus.

**Conclusões:** O MINI e sua versão Plus são adaptados ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representam uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, em estudos clínicos e epidemiológicos. O MINI já está disponível em aproximadamente 30 idiomas, incluindo a versão brasileira. As perspectivas atuais de adaptação e aplicação transcultural do instrumento são discutidas.

**Descritores** Entrevistas diagnósticas padronizadas. Diagnósticos psiquiátricos. MINI.

**Abstract** **Objectives:** The MINI is a short (15-30 minutes) structured diagnostic interview compatible with DSM-III-R/IV and ICD-10 criteria. It was designed for the clinical practice and research in psychiatric and primary care

Recebido em 5/4/2000. Aceito em 28/6/2000.

Fonte de financiamento: Smithkline Beecham Pharmaceutical Company (nº SB-1902), do CNAM (Caisse Nationale Assurance Maladie, França: nº 701061) e do INSERM (Institut National de Santé et Recherche Médicale, França: nº 94CN27). Auxílio: bolsa de doutorado no exterior nº 1320/94-14 da CAPES.

Conflito de interesse inexistente.

\*Cópias e outras informações sobre a família MINI estão disponíveis na internet ([www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)). Cópias da versão brasileira do MINI 5.0 (DSM-IV) podem ser obtidas com a autora.

settings. Clinicians learn how to use it after a short training (1-3 hours). The MINI Plus is a more detailed version that helps mainly with the diagnosis of Psychotic and Mood DSM-IV Disorders. Here are presented the results of 4 MINI validation studies conducted in Europe and the U.S.

**Methods:** The studies 1 (France) and 2 (U.S.) tested the DSM-III-R MINI reliability (inter-rater and test-retest; n=84, 42 psychiatric patients from each center) and its validity comparing with the CIDI (n=346, 296 psychiatric patients and 50 controls) and the SCID-P (n=370, 308 psychiatric patients and 62 controls), respectively. The study 3 tested the validity of general practitioners' diagnoses using the MINI (DSM-IV) compared with expert psychiatrists' diagnoses for 409 patients of primary care centers in four countries (France, Spain, Italy and United Kingdom). The study 4 tested inter-rater reliability (n=20 psychiatric patients) and the Psychotic Disorders, Depression and Mania modules validity of the Mini Plus – DSM-IV (n=104 psychiatric patients) compared with two standard criteria: CIDI and expert psychiatrists' diagnoses. Quantitative (indexes of agreement and validity) and qualitative (sources of discrepancies) analyses were performed.

**Results:** The MINI (studies 1 e 2) and MINI Plus (study 4) reliability were overall satisfactory. Compared to various diagnostic standard criteria (CIDI, SCID-P, expert opinion) in different settings (psychiatric and primary care centers), MINI and the MINI Plus showed the same psychometric properties seen in more complex structured diagnostic interviews, reducing in more than 50% the assessment time. Qualitative analyses identified diagnostic difficulties and bias related to cases, assessment methods and diagnostic criteria. Modifications were introduced to correct any identified problem and improve the psychometric properties of the MINI/MINI Plus.

**Conclusions:** MINI and its Plus version are adjusted to the clinical setting and for the assessment of severe cases. They represent an economic alternative for selecting patients, according to international criteria, in clinical trials and epidemiologic studies. The MINI DSM-IV 5.0 is available in almost 30 languages, including a Brazilian version. Current perspectives of the interview cross-cultural adjustments and application are discussed.

**Keywords** Structured diagnostic interviews. Psychiatric diagnosis. MINI.

## Introdução

Os instrumentos diagnósticos padronizados mais amplamente utilizados em psiquiatria – PSE<sup>1</sup> (Present State Examination), SCAN<sup>2</sup> (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), SADS<sup>3</sup> (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), DIS<sup>4</sup> (Diagnostic Interview Schedule), CIDI<sup>5</sup> (Composite International Diagnostic Interview) e SCID<sup>6</sup> (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) – foram elaborados para permitir a coleta precisa e exaustiva de dados clínicos e de diagnósticos no contexto da pesquisa. Entretanto, sua utilização na prática clínica é limitada pela necessidade de um treinamento extensivo dos utilizadores e pela longa duração das entrevistas (de 1h30 a 3h). Mais recentemente, alguns questionários breves também foram desenvolvidos para a triagem dos transtornos mentais em atenção primária: o PRIME-MD<sup>7</sup> (The Primary Care Evaluation on Mental Disorders) e o SDDS-PC<sup>8</sup> (The Symptom Driven Diagnostic System for Primary Care). O interesse pela utilização desses instrumentos em psiquiatria é todavia pequeno, já que os diagnósticos explorados se restringem aos transtornos depressivos e ansiosos, os mais frequentes em cuidados primários.

Um questionário diagnóstico mais simples e breve que aqueles tipicamente destinados à pesquisa e mais abrangente que os instrumentos de triagem constituiria uma alternativa mais econômica para a seleção de pacientes em ensaios clínicos e poderia ser utilizado na prática clínica em psiquiatria. O MINI<sup>9</sup> foi desenvolvido por pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris e da Universidade da Flórida para responder a esses

objetivos. O MINI é um questionário breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R<sup>10</sup>/IV<sup>11</sup> e da CID-10<sup>12</sup> (versões distintas), que pode ser utilizado por clínicos após um treinamento rápido (de 1h a 3h).

Esse artigo descreve as características do MINI, apresenta os resultados de quatro estudos de validação do instrumento e discute as perspectivas atuais de sua adaptação e aplicação transcultural.

## Características do MINI

O MINI é organizado por módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade do instrumento, a despeito de um possível aumento de falso-positivos. Para permitir a redução da duração da entrevista são utilizadas as seguintes estratégias:

- a prioridade é a exploração dos transtornos atuais, de forma a guiar o clínico na escolha da terapêutica mais adaptada;
- a cotação das questões é dicotômica (SIM/NÃO);
- para todas as seções diagnósticas (exceto a seção transtornos psicóticos), uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas;
- a disfunção induzida pelos transtornos e a exclusão de causas somáticas e/ou tóxicas dos sintomas não são sistematicamente exploradas;
- os algoritmos são integrados à estrutura do questionário, permitindo estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista.

Duas versões do MINI foram desenvolvidas para responder aos objetivos diagnósticos específicos de diferentes contextos de utilização:

1) destinado principalmente à utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos, o MINI compreende 19 módulos que exploram 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, o risco de suicídio e o transtorno da personalidade anti-social. Ao contrário dos outros módulos que geram diagnósticos positivos, o módulo *Síndrome psicótica* explora os sintomas do critério A da esquizofrenia, com o intuito de excluir a existência provável de um transtorno psicótico. A título ilustrativo, o módulo *Episódio depressivo maior* da versão brasileira do MINI 5.0 é apresentada no Anexo;

2) destinado à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, na clínica e na pesquisa em psiquiatria, o MINI Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. O módulo *Transtornos psicóticos*<sup>13</sup> gera o diagnóstico positivo de 7 subtipos de psicoses: (1) transtorno psicótico decorrente de uma condição médica geral e/ou induzido por substâncias, (2) esquizofrenia, (3) transtorno esquizofreniforme, (4) transtorno esquizoafetivo, (5) transtorno psicótico breve, (6) transtorno delirante e (7) transtorno psicótico sem especificação.

Em estudos focados em transtornos específicos (a esquizofrenia, por exemplo), é possível utilizar o(s) módulo(s) diagnóstico(s) mais detalhado(s) correspondente(s) ao MINI Plus, juntamente com módulos mais curtos do MINI para excluir outros diagnósticos (abuso/dependência do álcool, por exemplo).

Outros instrumentos da família MINI incluem: o MINI Screen (autoquestionário para a utilização em atenção primária), o MINI Kid (versão para a avaliação diagnóstica de crianças e adolescentes) e o MINI Outcomes (MINI informatizado associado a um programa de registro do seguimento terapêutico, disponível na internet: [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)).

## Estudos de validação do MINI

### Métodos

Na ausência de um “gold standard” em psiquiatria, a estratégia habitual de validação de métodos de diagnóstico consiste em testar a confiabilidade entre métodos. Estabelecer a validade de procedimento (procedural validity)<sup>14</sup> de um questionário diagnóstico significa demonstrar a existência de uma boa concordância entre os diagnósticos que ele gera e aqueles gerados por outro método diagnóstico conhecido, tomado como critério de referência. A escolha dessa referência constitui novamente um problema, já que tanto o método clínico tradicional quanto os questionários padronizados têm limitações bem documentadas,<sup>15-18</sup> e que uma boa concordância diagnóstica pode, em parte, corresponder a erros similares dos métodos de avaliação comparados. Para amenizar os vieses das comparações de pares, após uma avaliação retrospectiva única, duas estratégias foram sugeridas para testar a validade de um novo procedimento diagnóstico: compará-lo a diferentes critérios de referência<sup>18</sup> e compará-lo ao Best Estimate Diagnosis<sup>19</sup> ou LEAD

Standard<sup>20</sup> (diagnósticos consensuais de peritos, baseados na totalidade dos dados clínicos longitudinais disponíveis).

Essas sugestões foram consideradas no processo de validação do MINI e de sua versão Plus. Nos quatro estudos de validação apresentados no presente trabalho, o MINI/MINI Plus foram comparados com questionários padronizados com características distintas, amplamente utilizados em estudos internacionais – o CIDI (estudos 1 e 4) e o SCID-P (estudo 2) – e com a opinião de psiquiatras (estudos 3 e 4). Além disso, foram realizadas tanto análises quantitativas quanto qualitativas, inclusive pelo procedimento do LEAD Standard (estudo 4), para permitir o estudo das fontes de erros ligados aos casos, aos métodos e aos critérios de diagnóstico estudados.

### Estudos 1 e 2: comparação do MINI ao CIDI e ao SCID-P

Dois estudos paralelos foram realizados para testar a confiabilidade da versão DSM-III-R do MINI e sua validade com relação ao CIDI (França)<sup>21,22</sup> e ao SCID-P (EUA).<sup>23</sup>

*População e recrutamento.* Para obter uma representação adequada dos principais transtornos mentais, o estudo visava incluir, em cada centro, 60 casos de episódio depressivo maior, 30 de episódio maníaco, 60 de transtornos ansiosos, 50 de transtornos psicóticos, 50 de abuso/dependência de álcool e/ou drogas e 50 sujeitos não apresentando transtornos psiquiátricos *a priori*. A distribuição dos sujeitos nos grupos diagnósticos de inclusão era feita com base nos diagnósticos do CIDI (França) e do SCID (EUA). Foram recrutados pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que se apresentaram consecutivamente em serviços psiquiátricos ou médicos (grupo controle) e que consentiram em participar do estudo. Aqueles que apresentavam demência, retardo mental ou problemas de linguagem foram excluídos.

*Investigadores e treinamento.* Seis investigadores (3 psiquiatras e 2 psicólogos) participaram do estudo francês, todos com experiência no uso do CIDI em estudo anterior.<sup>24</sup> Dezesesseis investigadores (10 psiquiatras, 4 assistentes de pesquisa e 2 estudantes de medicina) participaram do estudo americano. Os investigadores franceses foram treinados no uso do MINI e do CIDI e os americanos no uso do MINI e do SCID-P. Para melhorar a confiabilidade entre centros e investigadores, uma das investigadoras de Paris (E.W.) treinou os americanos no uso do CIDI e foi treinada no uso do SCID, na Flórida, e, de volta à França, treinou os franceses no uso do SCID.

*Coleta de dados.* O mesmo investigador aplicou o MINI seguido do CIDI (sujeitos franceses) ou do SCID-P (sujeitos americanos), durante a mesma entrevista. O CIDI e o SCID-P foram aplicados em 40 pacientes em cada centro, em ordem diferente para cada metade da amostra. Para testar a confiabilidade do MINI, 42 pacientes de cada centro foram examinados simultaneamente por dois investigadores (confiabilidade entre avaliadores) e reexaminados por um terceiro investigador 24 a 48 horas depois (confiabilidade teste-reteste).

*Análise de dados.* A confiabilidade do MINI foi estimada pelo coeficiente kappa. A concordância diagnóstica (kappa) e as propriedades psicométricas do MINI (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo [VPP], valor preditivo nega-

tivo [VPN] e eficiência – % de pacientes entrevistados corretamente classificados) com relação aos questionários de referência (CIDI ou SCID-P) foram calculadas para cada um dos 17 transtornos do eixo I do DSM-III-R explorados. Para examinar em detalhe os problemas ligados ao diagnóstico das psicoses e as possibilidades de otimização dos questionários, foram realizadas análises específicas da concordância e das razões de discordância entre o MINI e o CIDI para o diagnóstico dos transtornos psicóticos e do humor.<sup>22</sup> Nenhum estudo prévio havia analisado, sistematicamente, as causas de discordância diagnóstica entre questionários padronizados baseados na mesma criteriologia, na avaliação de pacientes psicóticos.

### Estudo 3: comparação dos diagnósticos do MINI e de psiquiatras em centros de atenção primária

**Centros e população.** Esse estudo visava testar a concordância entre diagnósticos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV) e diagnósticos clínicos habituais de psiquiatras, em centros de atenção primária de quatro países (França, Espanha, Itália e Reino Unido). Aproximadamente 10 clínicos gerais em cada país concordaram em avaliar em torno de 10 pacientes. Todos os pacientes deveriam ter pelo menos 18 anos de idade. Aqueles que apresentavam demência, retardo mental ou doenças físicas graves foram excluídos.

**Procedimentos.** Para obter uma representação adequada dos principais transtornos mentais em serviços de atenção primária, o objetivo era selecionar um número elevado de prováveis casos. Para isso, todos os pacientes responderam o General Health Questionnaire<sup>25</sup> (GHQ-12) e a maioria dos que apresentavam baixos escores foram excluídos. Os pacientes selecionados para as entrevistas diagnósticas aprofundadas responderam ao MINI (11 módulos correspondendo aos transtornos mais comuns em cuidados primários), aplicado por clínicos gerais, e foram reavaliados por um psiquiatra após 1 a 3 dias. Para os propósitos desse estudo, o MINI (que foi desenvolvido simultaneamente em inglês e francês) foi traduzido (e retrotraduzido) para o espanhol e o italiano.

**Diagnósticos de referência.** A referência foi a opinião de peritos, todos psiquiatras conhecidos no meio científico em seus respectivos países. Os diagnósticos DSM-IV dos psiquiatras foram estabelecidos segundo os procedimentos clínicos habituais (questões abertas e múltiplas fontes de informação).

**Análise de dados.** A concordância diagnóstica (kappa) e as propriedades psicométricas (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos [VPP] e negativos [VPN]) do MINI, aplicado por clínicos gerais, com relação aos diagnósticos clínicos dos psiquiatras (referência), foram calculadas para os diagnósticos de episódio depressivo maior, distímia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com agorafobia e fobia social).

### Estudo 4: comparação do MINI Plus ao CIDI e à opinião de psiquiatras para a identificação de transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV

Esse estudo<sup>13,26</sup> tinha por objetivos:

- 1) testar a validade dos módulos *Transtornos psicóticos*, *Depressão* e *Mania* do MINI Plus (gerando o diagnóstico de síndrome

me psicótica (critério A da esquizofrenia) e de 7 subtipos de transtornos psicóticos e 5 subtipos de transtornos do humor do DSM-IV) com relação a dois critérios de referência: diagnósticos do CIDI e diagnósticos clínicos de psiquiatras;

- 2) examinar os problemas ligados ao diagnóstico das psicoses e as possibilidades de otimização dos procedimentos de avaliação.

**População e recrutamento.** Foram selecionados pacientes com idades entre 18 e 65 anos, que se apresentaram consecutivamente em serviços psiquiátricos e aceitaram participar do estudo, com exceção daqueles que apresentavam demência, retardo mental e/ou problemas de linguagem. Tendo como base o diagnóstico clínico principal dos psiquiatras, o recrutamento visou incluir:

- 50 pacientes apresentando transtornos psicóticos (transtorno psicótico decorrente de uma condição médica geral e/ou induzido por substâncias, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno psicótico breve, transtorno delirante e transtorno psicótico sem especificação);
- e 50 pacientes apresentando outros transtornos psiquiátricos (em particular transtornos do humor).

**Investigadores e psiquiatras.** Seis investigadores (5 psiquiatras e 1 enfermeira psiquiátrica) com boa experiência clínica e 12 psiquiatras clínicos com vários anos de exercício participaram do estudo. Todos foram treinados nos critérios do DSM-IV. Os investigadores participaram de um treinamento de 5 dias no uso do MINI e do CIDI, que incluía a apresentação dos instrumentos e exercícios de cotação de vinhetas, de entrevistas em vídeo e com jogos de papéis. O treinamento nos critérios do DSM-IV e no uso dos questionários padronizados foi ministrado pela investigadora principal (P.A.).

**Coleta de dados.** O mesmo investigador aplicou o MINI Plus (17 seções diagnósticas) e, em seguida, as seções *Depressão*, *Mania* e *Psicose* do CIDI, durante a mesma entrevista. No intervalo máximo de uma semana, diagnósticos clínicos independentes foram estabelecidos pelos psiquiatras, após discussão com um perito nos critérios do DSM-IV, cujo objetivo era traduzir os diagnósticos intuitivos dos psiquiatras em diagnósticos DSM-IV, sem interferir no seu raciocínio diagnóstico, para reduzir a variância de critérios de diagnóstico e melhorar a confiabilidade dos diagnósticos clínicos. Um subgrupo de 20 pacientes foi examinado simultaneamente por 2 investigadores, para testar a confiabilidade do MINI Plus.

**Análise de dados.** A confiabilidade do MINI Plus foi estimada pelo coeficiente kappa para a identificação de sintomas psicóticos e das seguintes categorias diagnósticas: *Transtornos psicóticos*, *Transtornos do humor*, *Transtornos ansiosos*, *Transtornos induzidos por uso de substâncias*.

No estudo da confiabilidade entre métodos, três comparações foram realizadas: MINI Plus vs CIDI (referência), MINI Plus vs psiquiatras (referência) e CIDI vs psiquiatras (referência). Análises quantitativas e qualitativas foram realizadas para examinar a concordância (kappa), as propriedades psicométricas (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e eficiência) do(s) método(s) testado(s), os níveis de

discordância (critérios sintomatológicos, temporais, de gravidade, de exclusão) e as razões de discordância (fatores ligados ao procedimento experimental e às características dos métodos de avaliação e/ou dos critérios do DSM-IV) para os diagnósticos de transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV (categorias gerais e específicas). Modificações foram propostas para otimizar os métodos diagnósticos e o impacto de algumas delas foi testado.

“*Best Estimate Diagnosis (BED)*”. O procedimento BED<sup>19</sup> foi utilizado no intuito de aprofundar o estudo dos casos para os quais o diagnóstico principal do psiquiatra discordava dos diagnósticos gerados tanto pelo MINI Plus, quanto pelo CIDI (transtornos atuais: n=53; transtornos ao longo da vida: n=46). Para esses pacientes, foram elaborados prontuários resumindo todos os dados clínicos e diagnósticos disponíveis (informações provenientes do MINI Plus, do CIDI, dos psiquiatras e dados do prontuário médico recolhidos para esse fim), os quais foram analisados conjuntamente por dois psiquiatras experimentados que formularam uma conclusão diagnóstica consensual final para cada caso. Uma análise qualitativa das fontes de problemas encontrados para estabelecer o BED foi realizada, visando identificar melhor as dificuldades diagnósticas ligadas aos casos, métodos de avaliação e critérios do DSM-IV.

## Resultados

### Estudos 1 e 2: comparação do MINI ao CIDI e ao SCID-P

*Características da população.* Completaram os estudos 636 sujeitos (EUA: 330; França: 306). Como 40 sujeitos de cada centro participaram dos dois estudos, um total de 346 (296 psiquiátricos e 50 controles) foram incluídos na comparação MINI vs CIDI e 370 (308 psiquiátricos e 62 controles) foram incluídos na comparação MINI vs SCID-P. Em cada centro, os sujeitos avaliados se distribuíram igualmente por gênero. A média de idade foi de 42,2 (SD 15,1) anos para o centro francês e de 44,8 (SD 15,1) anos para o centro americano.

*Duração das entrevistas.* Em média, a aplicação do MINI demandou um quarto do tempo de aplicação do CIDI (21±SD 7,7 minutos vs 92±SD 29,8 minutos) e a metade do tempo de aplicação do SCID-P (18,7±SD 11,6 minutos vs 43±SD 30,6 minutos).

*Confiabilidade do MINI.* A concordância entre avaliadores e teste-reteste foi  $\geq 0,75$  para todos os diagnósticos, exceto para episódio maníaco atual (0,35).

*MINI vs CIDI.* Como mostra a Tabela 1, a concordância (kappa) foi superior a 0,50 para todos os diagnósticos explorados, exceto para fobia específica e para transtorno de ansiedade generalizada. Os índices psicométricos do MINI foram satisfatórios para a maioria dos diagnósticos: sensibilidade  $\geq 0,70$  (exceto para transtorno de pânico, agorafobia, fobia específica e bulimia nervosa); especificidade  $\geq 0,70$ ; VPN  $\geq 0,88$ ; VPP  $\geq 0,60$  (exceto para os diagnósticos atuais de transtorno de ansiedade generalizada e fobia social e para o diagnóstico de bulimia nervosa ao longo da vida); eficiência  $\geq 0,81$  (exceto para os diagnósticos atuais de transtorno de ansiedade generalizada e fobia social).

Para os transtornos psicóticos e do humor, os valores do kappa

e a sensibilidade do MINI foram superiores a 0,65, exceto para a identificação de alucinações atuais. A especificidade e os VPN foram elevados ( $\geq 0,80$ ) e os VPP variaram de 0,62 a 0,89. A eficiência (proporção de classificação correta) foi elevada ( $\geq 0,88$ ), sobretudo devido à boa concordância para a identificação dos “não casos”. Divergências em nível da data do episódio (do humor/psicótico) mais recente explicavam 40% das discordâncias para os diagnósticos atuais de episódio maníaco e síndrome psicótica (critério A da esquizofrenia) e 25% das discordâncias para o diagnóstico de transtorno psicótico atual. Das discordâncias para episódio maníaco ao longo da vida, 53% implicavam disparidades no que se refere à gravidade do episódio explorado: o MINI (que explora prioritariamente os episódios atuais) tendia a identificar como hipomaníacos indivíduos classificados como maníacos pelo CIDI (que explora prioritariamente o episódio mais grave ao longo da vida). A metade das discordâncias para os transtornos psicóticos ao longo da vida estava ligada às diferenças dos algoritmos dos questionários. Os erros mais frequentes eram do CIDI, cujos algoritmos geram um número restrito de diagnósticos de transtornos psicóticos e não permitem a identificação de casos atípicos (pacientes respondendo parcialmente aos critérios para uma categoria diagnóstica específica). As modificações de algoritmos testadas melhoraram os índices de validade do MINI e do CIDI.

*MINI vs SCID-P.* Como mostra a Tabela 1, a concordância (kappa) foi superior a 0,50 para todos os diagnósticos explorados, exceto para a dependência de drogas atual. Os índices psicométricos do MINI foram satisfatórios: sensibilidade  $\geq 0,70$  (exceto para distímia, transtorno obsessivo-compulsivo e dependência de drogas atual); especificidade e VPN  $\geq 0,85$ ; VPP  $\geq 0,60$  (exceto para os diagnósticos atuais de distímia, transtorno psicótico e dependência de drogas e para os diagnósticos atual e ao longo da vida de fobia específica e fobia social); eficiência  $\geq 0,83$ .

### Estudo 3: comparação dos diagnósticos do MINI e de psiquiatras em centros de atenção primária

*Características da população.* Completaram o estudo 409 pacientes ( $\pm 100$  de cada país), dos quais 62% eram mulheres e 61% preenchiam os critérios para pelo menos um dos onze diagnósticos explorados. Os transtornos mais frequentes foram episódio depressivo maior (39,4%), transtorno de ansiedade generalizada (25,7%) e fobia social (10,5%).

*Concordância com os psiquiatras.* Uma concordância entre os diagnósticos MINI gerados por clínicos gerais e os diagnósticos clínicos dos psiquiatras foi observada em 85% dos casos. Como mostra a Tabela 2, a concordância foi satisfatória para os transtornos mais comuns: episódio depressivo maior (0,68), transtorno de ansiedade generalizada (0,62) e fobia social (0,66), enquanto kappas menores foram observados para distímia (0,41) e transtorno de pânico com agorafobia (0,48).

### Estudo 4: Comparação do MINI Plus ao CIDI e à opinião de psiquiatras para a identificação de Transtornos Psicóticos e do Humor do DSM-IV

*Características da população.* 104 pacientes psiquiátricos participaram do estudo, cuja média de idade era de 40±SD

**Tabela 1 - Estudos 1 e 2: comparação dos diagnósticos psiquiátricos (DSM-III-R) gerados pelo MINI àqueles gerados pelo CIDI e pelo SCID-P (critérios de referência).**

Diagnósticos	Comparação	Casos (n) segundo a referência	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN	Efic
Episódio depressivo maior	MINI x CIDI	173 / 343	0,73	0,94	0,79	0,82	0,93	0,85
	MINI x SCID	169 / 370	0,84	0,96	0,88	0,87	0,97	0,91
Distímia	MINI x SCID	6 / 370	0,52	0,67	0,99	0,45	0,99	0,98
Episódio maníaco atual	MINI x CIDI	21 / 342	0,65	0,86	0,96	0,56	0,99	0,95
	MINI x SCID	38 / 370	0,67	0,82	0,95	0,63	0,98	0,93
Episódio maníaco ao longo da vida	MINI x CIDI	56 / 343	0,63	0,77	0,92	0,64	0,95	0,88
	MINI x SCID	74 / 370	0,73	0,81	0,94	0,76	0,95	0,90
Transtorno de pânico atual	MINI x CIDI	57 / 346	0,68	0,67	0,97	0,81	0,94	0,91
	MINI x SCID	88 / 370	0,76	0,84	0,93	0,80	0,95	0,90
Transtorno de pânico ao longo da vida	MINI x SCID	119 / 370	0,80	0,88	0,93	0,85	0,94	0,91
Agorafobia atual	MINI x CIDI	58 / 346	0,58	0,59	0,95	0,71	0,92	0,85
	MINI x SCID	87 / 370	0,67	0,85	0,88	0,69	0,95	0,86
Agorafobia ao longo da vida	MINI x SCID	109 / 370	0,73	0,82	0,92	0,81	0,92	0,88
Fobia social atual	MINI x CIDI	58 / 346	0,54	0,72	0,88	0,55	0,94	0,72
	MINI x SCID	47 / 370	0,51	0,81	0,86	0,46	0,97	0,83
Fobia social ao longo da vida	MINI x SCID	53 / 370	0,60	0,81	0,90	0,57	0,97	0,87
Fobia específica atual	MINI x CIDI	65 / 346	0,43	0,46	0,93	0,60	0,88	0,81
	MINI x SCID	32 / 370	0,50	0,78	0,90	0,43	0,98	0,90
Fobia específica ao longo da vida	MINI x SCID	37 / 370	0,55	0,70	0,93	0,52	0,97	0,90
Transtorno de ansiedade generalizada	MINI x CIDI	48 / 345	0,36	0,88	0,72	0,34	0,97	0,66
	MINI x SCID	100 / 370	0,70	0,91	0,86	0,71	0,96	0,86
Transtorno obsessivo-compulsivo	MINI x SCID	21 / 370	0,63	0,62	0,98	0,68	0,98	0,96
Dependência ao álcool atual	MINI x CIDI	93 / 346	0,82	0,83	0,97	0,91	0,94	0,93
	MINI x SCID	40 / 370	0,67	0,80	0,95	0,64	0,98	0,93
Dependência de drogas atual	MINI x CIDI	62 / 346	0,81	0,89	0,95	0,81	0,97	0,94
	MINI x SCID	33 / 370	0,43	0,45	0,96	0,50	0,95	0,90
Dependência de drogas ao longo da vida	MINI x SCID	62 / 370	0,64	0,77	0,92	0,65	0,95	0,88
Anorexia nervosa	MINI x SCID	10 / 370	0,90	0,90	1,00	0,90	1,00	0,99
Bulimia nervosa ao longo da vida	MINI x CIDI	24 / 346	0,53	0,63	0,96	0,52	0,97	0,93
	MINI x SCID	12 / 370	0,78	0,92	0,99	0,69	1,00	0,98
Transtorno de estresse pós-traumático	MINI x SCID	59 / 370	0,78	0,85	0,96	0,82	0,97	0,93
Transtorno psicótico atual	MINI x CIDI*	44 / 303	0,72	0,89	0,93	0,67	0,98	0,91
	MINI x SCID	37 / 370	0,53	0,84	0,89	0,46	0,98	0,88
Transtorno psicótico ao longo da vida	MINI x CIDI*	67 / 303	0,71	0,87	0,90	0,72	0,96	0,88
	MINI x SCID	82 / 370	0,76	0,88	0,92	0,77	0,96	0,91
Síndrome psicótica atual	MINI x CIDI*	41 / 305	0,68	0,90	0,91	0,62	0,98	0,90
Síndrome psicótica ao longo da vida	MINI x CIDI*	64 / 306	0,75	0,94	0,90	0,71	0,98	0,90
Sintomas psicóticos atuais	MINI x CIDI*	52 / 305	0,76	0,87	0,94	0,75	0,98	0,92
	Delírios	50 / 305	0,68	0,72	0,96	0,77	0,94	0,91
Alucinações		30 / 305	0,44	0,37	0,98	0,73	0,93	0,92
Sintomas psicóticos ao longo da vida	MINI x CIDI*	84 / 306	0,82	0,87	0,95	0,87	0,95	0,92
	Delírios	76 / 306	0,82	0,84	0,96	0,89	0,95	0,93
Alucinações		54 / 306	0,72	0,68	0,98	0,86	0,93	0,92

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; EFIC = eficiência

\*Dados apenas da amostra francesa

**Tabela 2 - Estudo 3: comparação dos diagnósticos psiquiátricos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV), aos diagnósticos clínicos de psiquiatras (critério de referência), em centros de atenção primária (n=409).**

Diagnósticos	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN
Episódio depressivo maior	0,68	0,86	0,84	0,75	0,92
Distímia	0,41	0,41	0,96	0,54	0,93
Transtorno de ansiedade Generalizada	0,62	0,67	0,92	0,79	0,97
Transtorno de pânico com agorafobia	0,48	0,44	0,97	0,70	0,90
Fobia social	0,66	0,83	0,95	0,58	0,99

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

z11,4 anos e dos quais 49% eram mulheres, 51% apresentavam transtorno psicótico (diagnóstico de inclusão dos psiquiatras) e 61% foram recrutados em unidades de hospitalização (enfermarias ou hospital-dia).

**Duração das entrevistas.** A média de duração da aplicação completa do MINI Plus (17 seções) foi de 29±SD 9,8 minutos contra 39±SD 16,9 minutos para a aplicação das seções de depressão, mania e psicose do CIDI.

**Confiabilidade do MINI Plus.** A concordância entre avaliadores foi satisfatória tanto para as categorias diagnósticas (0,86 a 1) quanto para os sintomas psicóticos (0,62 a 0,95) examinados, exceto para o comportamento desorganizado (0,31).

**MINI Plus vs CIDI (referência).** Como mostra a Tabela 3 a concordância foi superior a 0,51 para os diagnósticos avaliados, exceto para os transtornos psicóticos atuais (0,49) e a esquizofrenia atual (0,45).

Os índices psicométricos do MINI Plus foram comparáveis aos de outros questionários padronizados mais longos: sensibilidade ≥ 0,64 (exceto para o transtorno depressivo maior atual); especificidade ≥ 0,71; VPN ≥ 0,84; VPP ≥ 0,60, exceto para os diagnósticos atuais de esquizofrenia (0,44), transtornos psicóticos (0,44) e transtornos do humor (0,53); eficiência ≥ 0,76. As discordâncias situavam-se principalmente no que se refere à avaliação da cronologia dos transtornos – data do episódio (psicótico/do humor) mais recente (transtornos atuais) e diagnóstico diferencial entre transtornos psicóticos e do humor (transtornos ao longo da vida) – e dos algoritmos para os transtornos psicóticos. Tendo em conta as fontes de erro iden-

tificadas, as seguintes proposições objetivas foram feitas para melhorar a validade dos questionários:

**MINI Plus:** (a) aumento do peso do julgamento clínico do entrevistador para a avaliação da sintomatologia psicótica e dos critérios de exclusão; (b) exploração dos episódios psicóticos antes dos episódios do humor; (c) exploração da cronologia dos transtornos psicóticos e do humor com relação a eventos de vida marcantes; (d) consideração da existência e duração de um tratamento antipsicótico para estabelecer a gravidade e a duração total da psicose (critérios B e C da esquizofrenia); (e) introdução da noção de diagnóstico provisório, em caso de dúvida.

**Algoritmos do CIDI:** (a) em presença de um transtorno psicótico ao longo da vida, consideração da existência de sintomas psicóticos observados durante a entrevista para estabelecer o diagnóstico de transtorno psicótico atual; (b) introdução da categoria de transtorno psicótico sem especificação para permitir a identificação de pacientes psicóticos que preenchem parcialmente os critérios de diagnóstico para esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo.

**MINI Plus e CIDI vs diagnósticos clínicos dos psiquiatras (referência).** Como mostra a Tabela 3, a concordância foi modesta (MINI Plus: 0,30 a 0,61; CIDI: 0,20 a 0,48), mas comparável àquela observada em estudos similares. Os questionários identificaram menos transtornos psicóticos e mais transtornos do humor que os psiquiatras. O MINI Plus mostrou-se mais sensível que o CIDI para identificar os transtornos atuais e os transtornos psicóticos diagnosticados pelos psiquiatras, a especificidade dos dois questionários sendo satisfatória. A proporção de classificação correta (eficiência) variou de 0,68 a

0,88 para o MINI e de 0,65 a 0,86 para o CIDI.

Para os transtornos psicóticos, as discordâncias decorriam sobretudo de vieses das informações fornecidas pelos pacientes, envolvendo múltiplos critérios ao mesmo tempo: tendência a negar ou minimizar a psicose ou ainda a apresentá-la como um estado depressivo. Para os transtornos do humor, as razões de discordância eram heterogêneas: os erros dos questionários no que se refere ao diagnóstico diferencial entre transtornos psicóticos e do humor eram freqüentes; os psiquiatras subexploravam os sintomas afetivos e, diferentemente dos questionários, utilizavam uma estratégia diagnóstica hierárquica. A sensibilidade das versões modificadas do MINI Plus e do CIDI para o diagnóstico de esquizofrenia e de transtornos psicóticos (categoria ampla) foi 10% a 30% mais elevada que a sensibilidade das versões originais dos questionários, confirmando o interesse das modificações propostas. Também a utilização de questionários padronizados breves, de forma complementar aos procedimentos clínicos habituais, poderia reduzir os erros diagnósticos dos psiquiatras decorrentes da exploração incompleta da sintomatologia.

**“Best Estimate Diagnosis”.** Foi difícil ou impossível estabelecer o BED para aproximadamente dois terços dos casos discordantes de esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, os quais implicavam mais freqüentemente divergências em relação ao diagnóstico diferencial entre categorias ou subcategorias dos transtornos. As dificuldades encontradas para estabelecer o BED estavam ligadas à complexidade dos casos, à insuficiência dos dados disponíveis provenientes dos questionários e das fontes clínicas (psiquiatras e prontuário médico), mas também aos problemas práticos de aplicação das de-

**Tabela 3 - Estudo 4: comparação dos diagnósticos de síndrome psicótica, transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV gerados pelo MINI Plus (MP), pelo CIDI e por psiquiatras (PQ).**

Diagnósticos	Comparação a referência (*)	Casos (n) segundo	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN	Efic
Síndrome psicótica ao longo da vida	MP x CIDI*	57 / 104	0,88	0,95	0,94	0,95	0,94	0,94
	MP x PQ*	50 / 95	0,30	0,32	0,96	0,87	0,65	0,85
Esquizofrenia atual	CIDI x PQ*	50 / 95	0,23	0,23	0,98	0,91	0,62	0,80
	MP x CIDI*	11 / 101	0,45	0,64	0,90	0,44	0,95	0,87
	MP x PQ*	44 / 101	0,30	0,32	0,96	0,87	0,65	0,68
Esquizofrenia ao longo da vida	CIDI x PQ*	44 / 101	0,23	0,23	0,98	0,91	0,62	0,65
	MP x CIDI*	55 / 103	0,64	0,68	0,93	0,77	0,90	0,86
	MP x PQ*	45 / 103	0,35	0,40	0,93	0,82	0,67	0,70
Transtorno psicótico atual	CIDI x PQ*	45 / 103	0,42	0,47	0,93	0,84	0,69	0,73
	MP x CIDI*	14 / 102	0,49	0,86	0,83	0,44	0,97	0,83
	MP x PQ*	50 / 102	0,39	0,46	0,92	0,85	0,64	0,70
Transtorno psicótico ao longo da vida	CIDI x PQ*	50 / 102	0,20	0,24	0,96	0,86	0,57	0,61
	MP x CIDI*	35 / 104	0,51	0,83	0,72	0,60	0,89	0,76
	MP x PQ*	54 / 104	0,43	0,67	0,76	0,75	0,69	0,71
Transtorno depressivo maior atual	CIDI x PQ*	54 / 104	0,45	0,55	0,90	0,86	0,65	0,72
	MP x CIDI*	19 / 104	0,58	0,58	0,95	0,73	0,91	0,88
	MP x PQ*	17 / 104	0,56	0,59	0,94	0,67	0,92	0,88
Transtorno depressivo maior ao longo da vida	CIDI x PQ*	17 / 104	0,46	0,59	0,90	0,53	0,92	0,75
	MP x CIDI*	34 / 104	0,52	0,68	0,84	0,68	0,84	0,79
	MP x PQ*	27 / 104	0,42	0,67	0,79	0,53	0,87	0,76
Transtorno bipolar ao longo da vida	CIDI x PQ*	27 / 104	0,47	0,70	0,80	0,56	0,89	0,78
	MP x CIDI*	13 / 99	0,67	0,92	0,91	0,60	0,99	0,91
	MP x PQ*	9 / 99	0,33	0,67	0,84	0,30	0,96	0,83
Transtorno do humor atual	CIDI x PQ*	9 / 99	0,29	0,44	0,90	0,31	0,94	0,86
	MP x CIDI*	24 / 101	0,51	0,75	0,82	0,53	0,91	0,80
	MP x PQ*	31 / 101	0,61	0,74	0,87	0,72	0,88	0,83
Transtorno do humor ao longo da vida	CIDI x PQ*	31 / 101	0,48	0,55	0,90	0,71	0,82	0,79
	MP x CIDI*	50 / 102	0,61	0,90	0,71	0,75	0,88	0,80
	MP x PQ*	44 / 102	0,41	0,84	0,59	0,61	0,83	0,70
	CIDI x PQ*	44 / 102	0,45	0,75	0,71	0,66	0,79	0,72

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; EFIC = eficiência

finições categoriais do DSM-IV em vários casos.

Esse estudo evidencia:

- (a) a necessidade de considerar informações longitudinais provenientes de múltiplas fontes para melhorar a validade da avaliação diagnóstica dos transtornos psicóticos e do humor;
- (b) os limites da validade discriminante dos critérios do DSM-IV, em particular para separar esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes e transtorno depressivo maior com aspectos psicóticos; transtornos esquizoafetivo e bipolar; transtornos do Humor e da personalidade.

## Conclusão

Informações mais detalhadas sobre os estudos de validação são apresentadas em outros artigos.<sup>9,21-23,26</sup> Artigos referentes ao estudo 4 estão em curso de publicação.

Considerando os dados da literatura, os resultados referentes à confiabilidade e à validade do MINI são globalmente satisfatórios. O MINI apresenta qualidades psicométricas comparáveis às de outros questionários diagnósticos padronizados mais longos e complexos, permitindo a avaliação rápida (15-30 minutos) dos principais transtornos do eixo I do DSM-III/IV. Comparado ao CIDI e ao SCID-P, o MINI mostrou-se globalmente hiperinclusivo para gerar diagnósticos. Entretanto, a análise das razões de discordância mostrou que parte dos resultados falso-positivos (sobretudo para os transtornos psicóticos) decorria, de fato, da reduzida sensibilidade do instrumento de referência (sobretudo o CIDI) ou ainda de diferenças entre os questionários no que se refere às regras diagnósticas de inclusão (p.ex., divergências quanto à duração total das perturbações exigida para o diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada e da dependência de substâncias) ou de exclusão (ao contrário do MINI, o CIDI e o SCID-P excluem o diagnóstico de fobia social e fobia específica para pacientes apresentando transtorno psicótico). Para uma redução de 50% ou mais no tempo de avaliação, com relação aos questionários longos, a sensibilidade e a especificidade do MINI foram bastante satisfatórias.

O estudo 4 evidenciou, em consonância com a literatura, a reduzida sensibilidade dos questionários padronizados para o diagnóstico dos transtornos psicóticos. Dentro desses limites, o MINI Plus se mostrou mais sensível que o CIDI para identificar os casos (sobretudo atuais) de psicose diagnosticados pelos psiquiatras, sem prejuízo da especificidade. Esse melhor desempenho do MINI Plus está intimamente ligada aos objetivos e características do instrumento: brevidade, simplicidade, prioridade dada à exploração de transtornos atuais e algoritmos abrangentes, permitindo a identificação de casos típicos e atípicos de transtornos psicóticos. Além disso, algumas das modificações já integradas ao instrumento favorecem a sensibilidade e a validade do instrumento. O MINI Plus é o único questionário padronizado de aplicação rápida atualmente disponível para a avaliação dos transtornos psicóticos. Ele é assim melhor adaptado ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representa uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, em estudos clínicos e epidemiológicos.

Os estudos descritos apresentaram limitações. O número reduzido de “casos” para alguns diagnósticos pode ter contribuído para o aumento dos falso-positivos. Por outro lado, a apli-

cação do MINI e dos questionários diagnósticos tomados como referência – CIDI (estudos 1 e 4) e SCID-P (estudo 2) – pelo mesmo investigador e no curso da mesma entrevista, pode ter favorecido a concordância diagnóstica.

## Progressos e perspectivas de desenvolvimento do MINI

Com base nos resultados dos estudos de validação, modificações foram introduzidas para corrigir as insuficiências identificadas e otimizar as propriedades psicométricas do MINI e do MINI Plus.

O MINI foi o primeiro questionário diagnóstico padronizado a ser atualizado para a exploração dos novos critérios do DSM-IV. Uma versão DSM-IV informatizada do MINI já está disponível ([www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)). A versão do MINI, compatível com os critérios da CID-10, existe atualmente em inglês e francês e a elaboração da versão brasileira está em curso pela autora deste trabalho.

O eixo atual do desenvolvimento do MINI é sua adaptação e aplicação transcultural. Um projeto de colaboração internacional para a tradução do MINI Screen e das versões DSM-IV do MINI e do MINI Plus em 30 idiomas está em fase de conclusão. Todas as versões do instrumento estarão disponíveis gratuitamente na internet ([www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)). Atualmente, o MINI está sendo amplamente utilizado para a seleção de pacientes em ensaios psicofarmacológicos multicêntricos e outros protocolos clínicos, em psiquiatria e em atenção primária, na Europa, nos EUA e também no Brasil.

Os trabalhos de adaptação (tradução e validação) e aplicação do instrumento em países de língua portuguesa são coordenados pela autora do presente estudo. A versão portuguesa, traduzida e retrotraduzida para o francês por um grupo de psiquiatras bilíngües, é atualmente objeto de um estudo multicêntrico (Lisboa, Porto, Coimbra e Faro) de validação com relação à opinião de psiquiatras, em centros de atenção primária. Para o desenvolvimento da versão brasileira do MINI, a metodologia combina procedimentos epidemiológicos e antropológicos, de forma a otimizar a sensibilidade cultural do instrumento. Uma versão DSM-IV preliminar (4.4) do MINI foi traduzida para o português e sua aplicabilidade (reações dos pacientes ao questionário, identificação de problemas técnicos e/ou de compreensão) foi testada num estudo envolvendo 32 pacientes psiquiátricos em São Paulo, Goiânia e Salvador. Vinte desses pacientes, apresentando transtornos psicóticos e/ou do humor, passaram ainda por uma entrevista livre (método etnográfico) que buscou identificar seus modelos de compreensão da doença, de forma a considerá-los na formulação das questões e instruções de aplicação da versão brasileira do MINI. Os resultados desses dois estudos estão em curso de análise. A tradução brasileira da versão mais atual (5.0) do MINI DSM-IV já foi realizada pela autora do presente trabalho.

As próximas etapas de adaptação do MINI ao contexto brasileiro incluem: (a) retrotradução da versão do MINI DSM-IV (5,0) e tradução/retrotradução do MINI Plus DSM-IV (5,0) e do MINI CIM-10 por profissionais de saúde mental e antropólogos, tendo em conta as informações dos estudos acima citados; (b) implementação de estudos multicêntricos de va-

lidação da versão brasileira do MINI em psiquiatria e em centros de atenção primária. Procedimentos para a viabilização técnica e o financiamento desse projeto estão em curso.

### Aplicações potenciais do MINI

*Pesquisa:* o MINI pode ser utilizado para a seleção rápida de populações homogêneas em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos ou ainda para a avaliação breve de critérios diagnósticos em estudos longitudinais.

*Prática clínica:* o MINI foi concebido como um “exame complementar” para permitir a coleta sistemática de informações necessárias ao estabelecimento ou à confirmação de hipóteses diagnósticas, segundo critérios precisos. O instrumento pode ser utilizado para melhorar a precisão do diagnóstico e a adequação

da escolha terapêutica em atenção primária e em psiquiatria.

*Gestão de programas de saúde:* o MINI pode ser utilizado para gerar uma base de dados clínicos e diagnósticos útil para o planejamento e a otimização de programas de atenção em saúde mental.

*Ensino:* no contexto da formação, o MINI pode ser utilizado para capacitar estudantes e profissionais de saúde na utilização das novas classificações internacionais e técnicas de avaliação diagnóstica dos transtornos mentais.

### Agradecimentos

A Miguel Roberto Jorge (Unifesp/EPM), pela leitura crítica da versão preliminar desse trabalho e pelas valiosas sugestões para aprimorá-lo.

### Referências

1. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms: An Instructional Manual for the PSE and Catego Program. New York/ Cambridge: University Press; 1974.
2. World Health Organisation [WHO]. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN). Geneva: WHO; 1992.
3. Endicott J, Spitzer RL. A Diagnostic Interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1978;35:837-44.
4. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its History, Characteristics and Validity. Arch Gen Psychiatry 1981;38:381-9.
5. World Health Organisation [WHO]. The Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Authorized Core Version 1.0. Geneva:WHO; 1990.
6. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R - Patient Version (SCID-P, 4/1/88). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1988.
7. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K. The PRIME-MD 1000 study: validation of a new system for diagnosing mental disorders in primary care. McLean VA. Present at the Seventh Annual NIMH International Research Conference on Mental Health Problems in the General Health Section; september 21; 1993.
8. Broadhead WE, Leon AC, Weissman MM, Barret JE, Blacklow RS, Gilbert TT et al. Development and validation of the SDDS-PC screen for multiple mental disorders in primary care. Arch Fam Med 1995;4:211-9.
9. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl 20):22-33.
10. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed (DSM-III-R). Washington (DC): APA; 1987.
11. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington (DC): APA; 1994.
12. World Health Organisation [WHO]. The International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: WHO; 1992.
13. Amorim P. Le Processus Diagnostique des Troubles Psychotiques. Approche Standardisée et Approche Clinique [dissertation]. Paris (France): Université de Paris VI; 1998.
14. Spitzer RL, Williams JBW. Classification of mental disorders. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV 4th ed. Kaplan & Sadock, eds. Baltimore/London: Williams & Wilkins Company; 1985. vol 1. p. 591-613.
15. Brockington IF, Meltzer HY. Documenting an episode of psychiatric illness: need for multiple information sources, multiple raters, and narrative. Schizophr Bull 1982;8(3):485-92.
16. Rogler LH, Malgady RG, Tryon WW. Evaluation of mental health issues of memory in the diagnostic interview schedule. J Nerv Ment Dis 1992;180:215-22.
17. Fenning S, Bromet EJ, Jandorf L, Schwartz JE, Lavelle J, Ram R. Eliciting Psychotic Symptoms Using a Semi-Structured Diagnostic Interview. The Importance of Collateral Sources of Information in a First-Administration Sample. J Nerv Ment Dis 1994;181:20-6.
18. Wittchen HU, Semler G, Von Zerssen D. A Comparison of two diagnostic methods: clinical ICD vs DSM-III and research diagnostic criteria using the diagnostic interview schedule (Version 2). Arch Gen Psychiatry 1985;42:677-84.
19. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis. Arch Gen Psychiatry 1982;39:879-83.
20. Spitzer RL. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? Compr Psychiatry 1983;24(5):399-411.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K et al. The Mini international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. Eur Psychiatry 1997;12:224-31.
22. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R psychotic disorders: procedural validity of the mini international neuropsychiatric interview (MINI). Concordance and causes for discordances with the CIDI. Eur Psychiatry 1998;13:26-34.
23. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A et al. The validity of the mini international neuropsychiatric interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. Eur Psychiatry 1997;12:232-41.
24. Sartorius N, Üstün TB, Korten A, Cooper JE, Van Drimmelen J. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the International field trial of the ICD-10 Diagnostic Criteria for Mental and Behavioral Disorders. Am J Psychiatry 1995;152(10):1427-37.
25. Goldberg D, Williams P. A Users Guide to the General Health Questionnaire: GHQ. Windsor: NFER-NELSON; 1988.
26. Amorim P. Critérios do DSM-IV: problemas e possibilidades de melhora da validade do diagnóstico de esquizofrenia gerado por métodos padronizados e clínicos de avaliação. In: Associação Brasileira de Psiquiatria, editores. Cidadania e direito à saúde mental. Coletânea Symposium, Série Medicina & Saúde. São Paulo: Fróntis Editorial; 1998. p. 123-34.

### Correspondência

Patrícia Amorim  
Rua R-11 n° 371 apto. 601  
74120-030 Goiânia, GO  
Tel.: (0xx62) 524-1802  
Fax: (0xx62) 285 43 60  
E-mail: p.amorim@persogo.com.br

Anexo: Módulo *Episódio Depressivo Maior* da versão brasileira do MINI 5.0. (DSM-IV)\*

↓: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

**A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR**

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1	
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2	
	<b>A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?</b>	NÃO	SIM		
A3	<b>Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:</b>				
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) <b>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO</b>	NÃO	SIM	3	
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4	
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5	
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6	
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7	
f	Teve dificuldade para concentrar-se ou tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8	
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM	9	
A4	<b>HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS «SIM» EM A3?</b> (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = “NÃO”)	<b>NÃO      SIM</b>  <b>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</b>			
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL :				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [ SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g ]?	↓	NÃO	SIM	10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11	
	<b>A5b É COTADA SIM ?</b>	<b>NÃO      SIM</b>  <b>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO</b>			

\* © 1992, 1994, 1998 Sheehan, Lecrubier et al. Tradução: P. Amorim

**Anexo F – Entrevista clínica estruturada para os transtornos do eixo I do DSM-IV  
(SCID)**

ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA  
PARA TRANSTORNOS DO EIXO I  
DO DSM-IV

Versão Clínica

SCID - I

**Autores:**

Michael B. First  
Robert L. Spitzer  
Miriam Gibbon  
Janet B. W. Williams

**Tradução e Adaptação para o português:**

Cristina Marta Del Ben  
Antônio Waldo Zuardi  
José Antônio Alves Vilela  
José Alexandre de Souza Crippa

ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA O  
DSM-IV  
TRANSTORNOS DO EIXO I

# SCID - I

## VERSÃO CLÍNICA

Michael B. First, M.D.

Robert L. Spitzer, M.D.

Miriam Gibbon, M.S.W.

Janet B. W. Williams, D.S.W.

Biometrics Research Department  
New York State Psychiatric Institute  
Department of Psychiatry  
New York, New York

# SCID - I

## VERSÃO CLÍNICA

Tradução e Adaptação para o Português realizada por:

Cristina Marta Del Ben

Antônio Waldo Zuardi

José Antônio Alves Vilela

José Alexandre de Souza Crippa

Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo  
Ribeirão Preto, São Paulo

# **SCID - I**

Versão Clínica

## **Livro de Administração**

(Traduzido e Adaptado para o Brasil)

## A. EPISÓDIOS DE HUMOR

### EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

### CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

Agora eu vou lhe fazer mais algumas perguntas sobre o seu humor.

NOTA: Critério B (isto é., não preenche critérios para um Episódio Misto) foi omitido da SCID.

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

**A1** No mês passado...  
...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?)

SE SIM: Quanto tempo isso durou?  
(Pelo menos 2 semanas?)

(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). **Nota:** Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável. ? - + **A1**

**A2** ...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava?

SE SIM: Isso era quase todos os dias?  
Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)

(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros) ? - + **A2**

Se **nem A1 ou A2** for codificado como “+” durante o mês atual, avalie Episódio Depressivo Maior, perguntando as questões A1 e A2 novamente, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com “Você já teve...”  
**SE PELO MENOS UM PERÍODO DEPRESSIVO PASSADO: Você já esteve mais do que uma vez assim? Qual desses períodos foi o pior?**  
Se **nem A1 ou A2** já foi codificado como “+”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

PARA AS SEGUINTEs QUESTÕES,  
FOCALIZE NO PIOR PERÍODO DE 2  
SEMANAS:

Durante [PERÍODO DE 2 SEMANAS]...

**A3** ...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?)

SE NÃO: Como estava o seu apetite?  
(E em comparação ao seu apetite habitual? Você teve que se forçar a comer? Comia (mais/menos) que o seu normal? Isso ocorria quase todos os dias?)

(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. **Nota:** Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados. ? - + **A3**

**A4** ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais,

(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias ? - + **A4**

OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?)

**A5**

...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

**SE NÃO:** E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)

? - +

**A5**

**NOTA:** CONSIDERAR TAMBÉM O COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA.

**A6**

...como estava a sua disposição? (Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?)

**A7**

...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?)

**SE NÃO:** E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias

? - +

**A6**

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)

? - +

**A7**

**NOTA:** CODIFIQUE COMO “-” SE APENAS BAIXA AUTO-ESTIMA.

**A8**

...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia? Quase todos os dias?)

**SE NÃO:** Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)

? - +

**A8**

**A9**

...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar?

**SE SIM:** Você fez alguma coisa para se matar?

(9) pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio

? - +

**A9**

**A10**

**PELO MENOS 5 DE A(1)-A(9) SÃO CODIFICADOS COMO “+” E PELO MENOS UM DESTES É O ITEM A(1) OU A(2).**

? - +

**A10**

Se **A10** for codificado como “-” (isto é, menos que cinco são codificados como “+”) pergunte o seguinte se não souber:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e teve alguns destes sintomas sobre os quais acabamos de conversar?

Se “sim”, volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.  
Se “não”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

**A11**

**SE NÃO ESTIVER CLARO:** A depressão atrapalhou o seu trabalho, os cuidados com a sua casa ou o seu relacionamento com as outras pessoas?

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

? - +

**A11**

Se **A11** for codificado como “-” (isto é, os sintomas não são clinicamente significativos) pergunte o seguinte, se ainda não souber:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso atrapalhou sua vida?

Se “sim”, volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.  
Se “não”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

**A12**

Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?

**SE SIM:** Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?

Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).

? - +

**A12**

Se houver alguma indicação de que a depressão possa ser secundária (isto é, devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou substância), vá para pág. 18 e retorne aqui para codificar como “-” ou “+”.

Condições médicas gerais etiológicamente relacionadas com depressão maior incluem doença neurológica degenerativa (por ex., mal de Parkinson), doença cerebrovascular (por ex., AVC), condições metabólicas (por ex., deficiência de vitamina B<sub>12</sub>), condições endócrinas (por ex., hiper- e hipotireoidismo, hiper- e hipoadrenalismo), infecções virais ou outras (por ex., hepatite, mononucleose, HIV), e certos tipos de câncer (por ex., carcinoma de pâncreas)

Substâncias etiológicamente relacionadas com depressão maior incluem álcool, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos. Medicamentos incluem anti-hipertensivos, contraceptivos orais, corticosteróides, esteróides anabólicos, agentes antineoplásicos, analgésicos, anticolinérgicos, medicações cardíacas.

Se **A12** for codificado como “-” (isto é, o transtorno de humor é devido a substância ou condição médica geral), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso não era por causa de [CONDIÇÃO MÉDICA GERAL / USO DE SUBSTÂNCIA]?

Se “sim”, volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.  
Se “não”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

**A13**

**SE NÃO SOUBER:** Isso começou logo após alguém que lhe era próximo Ter morrido?

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a morte de um ente querido, os sintomas persistem por mais de

? - +

2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

**A13**

Se **A13** for codificado como “-” (isto é, o transtorno de humor é melhor explicado por Luto), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso não era devido à perda de um ente querido?

Se “sim”, volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.

Se “não”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

**A14**

**SE NÃO SOUBER:** Você teve (SINTOMAS CODIFICADOS COMO “+” ACIMA) no último mês?

**CRITÉRIOS A, C, D e E SÃO CODIFICADOS COMO “+”**  
(FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR)

? - +

**A14**

**A15**

Por quantas vezes diferentes você esteve [deprimido / PALAVRAS DO PACIENTE] quase todos os dias, por pelo menos duas semanas e teve vários dos sintomas que você descreveu, tais como [SINTOMAS DO PIOR EPISÓDIO]?

Número total de Episódios Depressivos Maiores, incluindo o atual (CODIFIQUE 99 se muito numerosos ou se desconhecido)

**A15**

## EPISÓDIO MANÍACO

## CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO MANÍACO

*NOTA:* Critério C (isto é, não preenche critérios para um Episódio Misto) foi omitido da SCID.

**A16**

Já houve um período em que você estava se sentindo tão bem ou alegre, que as outras pessoas acharam que você não estava no seu

**A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável...**

? - +

**A16**

## **Anexo G – Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D)**

## Hamilton Depression Scale (HAM-D)

### **1. HUMOR DEPRIMIDO** (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- (0) Ausente
- (1) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
- (2) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras
- (3) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- (4) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente

### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

- (0) Ausente
- (1) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
- (2) Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações
- (3) A doença atual é um castigo
- (4) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

### **3. SUICÍDIO**

- (0) Ausente
- (1) Sente que a vida não vale a pena
- (2) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte
- (3) Idéias ou gestos suicidas
- (4) Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4)

### **4. INSÔNIA INICIAL**

- (0) Sem dificuldades para conciliar o sono
- (1) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora
- (2) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites

## **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

- (0) Sem dificuldades
- (1) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite
- (2) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 ( exceto p/ urinar)

## **6. INSÔNIA TARDIA**

- (0) Sem dificuldades
- (1) Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- (2) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama

## **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

- (0) Sem dificuldades
- (1) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos
- (2) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)
- (3) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo)

(4) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda

**8. RETARDO** (*lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída*)

(0) Pensamento e fala normal

(1) Leve retardo à entrevista

(2) Retardo óbvio à entrevista

(3) Entrevista difícil

(4) Estupor completo

**9. AGITAÇÃO**

(0) Nenhuma

(1) Inquietude

(2) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc

(3) Mexe-se, não consegue sentar quieto

(4) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

**10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

(0) Sem dificuldade

(1) Tensão e irritabilidade subjetivas

(2) Preocupação com trivialidades

(3) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

(4) Medos expressos sem serem inquiridos

**11. ANSIEDADE SOMÁTICA** - *Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:*

- *Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;*

- *Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;*

- *Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese*

(0) Ausente

(1) Leve

(2) Moderada

(3) Grave

(4) Incapacitante

## **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

(0) Nenhum

(1) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen

(2) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

## **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

(0) Nenhum

(1) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.

Perda de energia e cansaço

(2) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido (marcar 2)

**14. SINTOMAS GENITAIS** (*Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais*)

- (0) Ausentes
- (1) Leves
- (2) Intensos

**15. HIPOCONDRIA**

- (0) Ausente
- (1) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- (2) Preocupação com a saúde
- (3) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc
- (4) Idéias delirantes hipocondríacas

**16. PERDA DE PESO** (Marcar A ou B)

- A - Quando avaliada pela história clínica

- (0) Sem perda de peso
- (1) Provável perda de peso associada à moléstia atual
- (2) Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- (3) Não avaliada

- B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- (0) Menos de 0,5 Kg de perda por semana
- (1) Mais de 0,5 Kg de perda por semana
- (2) Mais de 1 Kg de perda por semana
- (3) Não avaliada

## **17. CONSCIÊNCIA**

(0) Reconhece que está deprimido e doente

(1) Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc

(2) Nega estar doente

(8) Não está doente