

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA



TESE DE DOUTORADO

**DEPRESSÃO DE DIFÍCIL TRATAMENTO: VALIDADORES PARA
CLASSIFICAÇÃO E RESPOSTA À TERAPIA INTERPESSOAL**

LÍVIA HARTMANN DE SOUZA

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Porto Alegre, agosto de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA



TESE DE DOUTORADO

**DEPRESSÃO DE DIFÍCIL TRATAMENTO: VALIDADORES PARA
CLASSIFICAÇÃO E RESPOSTA À TERAPIA INTERPESSOAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
como requisito parcial para obtenção do título
de Doutor.

LÍVIA HARTMANN DE SOUZA

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Porto Alegre, agosto de 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Hartmann de Souza, Livia

DEPRESSÃO DE DIFÍCIL TRATAMENTO: VALIDADORES PARA CLASSIFICAÇÃO E RESPOSTA À TERAPIA INTERPESSOAL / Livia Hartmann de Souza. -- 2015.
158 f.

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Depressão Maior. 2. Psicoterapia Interpessoal.
3. Ensaio Clínico Randomizado. 4. Heterogeneidade biológica da depressão. 5. Análise de Classe Latente.
I. Pio de Almeida Fleck, Marcelo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com

os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

À minha avó Alberina e ao meu filho João,
que unem as duas pontas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Esta tese de doutorado representa a conclusão de uma etapa acadêmica, mas também é carregada de significados pessoais que puderam ser compreendidos e elaborados ao longo desse caminho. Muitas pessoas tornaram esse trabalho possível e me ajudaram, talvez mesmo sem saber, a avançar no processo.

Primeiramente, agradeço ao professor Fleck, por ter me acolhido como orientanda, inicialmente adotiva e posteriormente legítima. Pelo exemplo de correção, serenidade e dedicação como ser humano, médico e professor.

Ao meu amigo Giovanni Salum que, num processo de grande sintonia e entusiasmo, se disponibilizou a me ensinar as estatísticas não tradicionais até que eu fosse capaz de conduzi-las por minha conta. Muito obrigada por tudo. Fico orgulhosamente acompanhando a tua prodigiosa evolução.

Aos meus colegas e amigos do PROTHUM. Uma equipe que sempre conseguiu criar uma atmosfera de trabalho leve, harmônica e muito produtiva, mesmo quando estávamos lidando com situações de intenso sofrimento. Muito obrigada Marco Antonio Caldieraro, Lucas Spanemberg, Edgar Vares e Bruno Mosqueiro. Agradeço também aos nossos bolsistas de iniciação científica que foram essenciais a esse processo. Obrigada pelo trabalho e comprometimento Felipe Becker, Tadeu Guerra, Sheila Yuri e Lara Both.

Aos colegas do grupo do Grupo de Pesquisas sobre Depressão e Qualidade de Vida, obrigada pelas entusiasmadas manhãs de estudo.

Aos colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular, especialmente à Professora Márcia Kauer Sant'Anna e à Bianca Wollenhaupt de Aguiar, que trabalharam diretamente com esse projeto.

Às queridas amigas e também colegas de pós-graduação Fernanda Baeza, Gabriela Nuernberg e Stefania Teche. Estivemos nos acompanhando, apoiando e refletindo nos últimos anos. Muito obrigada por tudo.

Aos colegas que participaram da condução do ensaio clínico da TIP, um trabalho que só é possível com esforço coletivo. Muito obrigada à Professora Neusa Rocha, que supervisionou os casos no período de ausência do Professor Fleck e sempre foi apoiadora desse projeto. Muito obrigada a todos os residentes que atenderam os nossos pacientes e que, pacientemente, transcreveram suas sessões. Nossas produtivas manhãs de supervisão contribuíram muito para o meu aprendizado e aumentaram meu apreço pela psicoterapia. Obrigada Martina Kopittke Schilling, Raquel Lago, Liana Bohn, Michele Paiva Mendonça Chiodelli, Thiago Freire, Vauto Mendes, Andrea Lima, Guilherme Menegon e Breno Matte.

Aos pacientes que participaram desse estudo, pela entrega. Aos professores da banca examinadora, pela generosa disponibilidade de avaliar essa tese.

Aos meus queridos amigos, Maria Helena Pereira Pires de Oliveira, André Lopes, Patrícia Ogando, Caroline Berg, Marina Viana e Lívia Andreoni, obrigada pela preciosa amizade de tantos anos.

À minha grande família, e à minha pequena família. Sem vocês não seria quem sou. Agradeço especialmente ao meu amado irmão Frederico e à minha amada avó Alberina, que já nos deixou, mas que sem dúvida alguma ficou dentro de nós.

Aos meus sogros, Nêmora e Gilberto Barcellos, meu cunhado Pedro Barcellos e minha querida Cristiane Wentzel. Obrigada pelo novo pedaço de família que surgiu.

À minha analista Betina Teruchkin, que tem me acompanhado ao longo de todos esses anos, me ajudando a crescer, enfrentando e reparando fragilidades, descobrindo meus verdadeiros caminhos.

Aos meus pais. À minha mãe que é a síntese do amor e do cuidado. Não conheço outra pessoa no mundo com maior capacidade de amar e de cuidar do que ela. Espero poder ser um pouquinho dela para o nosso João. Ao meu pai, que é meu maior exemplo de alegria, entusiasmo e esforço para amorosamente superar as dificuldades inerentes do ser humano e continuar crescendo infinitamente. Com vocês tudo ficou mais fácil. Obrigada por sempre me empurrarem para frente.

Ao meu amor, Mário. Obrigada por compreender tão finamente o que significa estar junto nessa construção que é a vida. Obrigada pela sensibilidade e pelo amor. Obrigada por já ser o pai que és para o nosso João. E obrigada pela irreparável revisão de português.

Ao João, por tudo que ainda vou descobrir.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	10
RESUMO	12
ABSTRACT	15
1. APRESENTAÇÃO.....	18
2. INTRODUÇÃO.....	21
2.1. Sistemas classificatórios e um novo modelo de investigação em psiquiatria	23
2.2. Bases fisiopatológicas da depressão	29
2.2.1. Teoria monoaminérgica	30
2.2.2. Teoria neurotrófica.....	32
2.2.3. Teoria inflamatória	34
2.2.4. Teoria glutamatérgica	36
2.2.5. Teoria neuroendocrinológica	37
2.3. O modelo diátese-estresse e a importância dos estressores psicossociais ..	39
2.4. O manejo dos estressores de vida - psicoterapias.....	42
2.4.1. Psicoterapia interpessoal.....	44
3. Referências.....	52
4. Justificativa	60
5. Objetivos.....	61
5.1. Objetivos gerais.....	61
6. Considerações éticas.....	63
7. Artigos.....	64

7.1. Artigo 1	64
7.2. Artigo 2	93
8. Considerações finais.....	117
9. Anexos.....	120
9.1 Email de aceite para publicação do Artigo 2 no periódico <i>Journal of Affective Disorders</i>	120
9.2 Email de confirmação de submissão do Artigo 1 no periódico <i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i>	121
9.3 Artigos publicados durante o período do doutorado	122
9.4 Instrumentos	125

ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico (<i>Adrenocorticotropic-hormone</i>)
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
BDI	Inventário Beck de depressão (<i>Beck Depression Inventory</i>)
CGI	Impressão Clínica Global (<i>Clinical Global Impression</i>)
CRH	<i>Corticotropin releasing hormone</i>
DRT	Depressão resistente a tratamento
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DSM-III	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , terceira edição
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , quinta edição
GABA	Ácido Gama-aminobutírico (<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>)
HDRS	Escala Hamilton de Depressão (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IDO	Indoleamina-2,3-dioxigenase
INF-γ	Interferon- γ (Interpheron- γ)
IL-2	Interleucina-2 (<i>Interleukin-2</i>)
IL-4	Interleucina-4 (<i>Interleukin-4</i>)
IL-6	Interleucina-6 (<i>Interleukin-6</i>)
IL-10	Interleucina-10 (<i>Interleukin-10</i>)
IPT	Interpersonal Psychptherapy
LCA	Análise de Classe Latente (<i>Latent Class Analysis</i>)
MAO-A	<i>Monoaminoxidase-A</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NMDA	N-metil-aspartato

PROTHUM	Programa de Transtornos do Humor
RDoC	Research Domain Criteria
TBARS	Teste de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico <i>(Thiobarbituric acid reactive substances assay)</i>
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TDM	Transtorno depressivo maior
TRD	<i>Treatment-resistant depression</i>
TIP	Terapia interpessoal
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa <i>(Tumoral necrosis factor-alpha)</i>
WHOQOL-B	<i>World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life Brief Version</i>
YLDs	Anos Vividos com Incapacidade - <i>Years Lived with Disability</i>

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma síndrome comum e amplamente distribuída na população associada a significativo comprometimento funcional dos indivíduos acometidos. Entre os pacientes portadores dessa condição, o grupo que apresenta depressão de difícil tratamento é de especial interesse à pesquisa e à clínica, visto que manifesta doença mais grave, de maior duração, mais sujeita a recorrências e com maior número de comorbidades – condições essas responsáveis pela maior parte da carga de doença atribuída ao TDM. Dentro do grupo da depressão de difícil tratamento, há um subgrupo que merece atenção particular: a depressão resistente ao tratamento (DRT), definida para esta tese como a ausência de resposta a pelo menos uma tentativa de tratamento farmacológico.

O diagnóstico do TDM, assim como os demais diagnósticos em psiquiatria, tem sido criticado por ser baseado fundamentalmente em critérios sintomáticos, sem levar em consideração aspectos etiológicos e fisiopatológicos. Uma das prioridades da pesquisa em psiquiatria é a identificação de subtipos de depressão biologicamente homogêneos, buscando desvelar de forma mais sólida a heterogeneidade do transtorno de maneira a melhorar sua compreensão fisiopatológica e, por conseguinte, avançar em termos diagnósticos e terapêuticos.

A DRT, ainda que responsável por boa parte do ônus associado ao transtorno, vem sendo relativamente pouco estudada. Mesmo opções terapêuticas já conhecidas, testadas e aplicadas com sucesso em pacientes com TDM ainda não foram testadas nesse subgrupo mais desafiador. A terapia interpessoal (TIP) é um bom exemplo: uma estratégia de tratamento com comprovada eficácia para TDM que nunca foi avaliada em pacientes com DRT.

Isto posto, os objetivos desta tese são avaliar a heterogeneidade biológica do TDM em pacientes com depressão considerada de difícil tratamento e a eficácia da TIP para pacientes com DRT. Para isso, foram conduzidos dois estudos. No primeiro,

usamos uma metodologia estatística centrada no sujeito, a Análise de Classe Latente (LCA), para analisar 140 pacientes com TDM de acordo com os seguintes biomarcadores séricos: fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interferon (IFN), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e teste de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS). Como validadores dessa classificação, testamos seis dimensões sintomáticas de depressão, trauma atual e trauma na infância. Como resultado, encontramos duas classes de pacientes com TDM: a primeira caracterizou-se por níveis elevados de BDNF e níveis reduzidos de marcadores inflamatórios; a segunda caracterizou-se pelo oposto, níveis reduzidos de BDNF e níveis elevados de marcadores inflamatórios. As classes se diferenciaram em relação ao trauma na infância: a primeira apresentou escores mais altos em comparação com a segunda. Não houve diferença em relação às dimensões sintomáticas e ao trauma atual entre os dois grupos. O trauma na infância foi, assim, o validador etiológico dessa classificação. Diferenças na ocorrência e intensidade de trauma na infância estiveram associadas a dois padrões biologicamente distintos – ainda que fenomenologicamente semelhantes – de depressão.

No segundo estudo, realizamos um ensaio clínico randomizado de TIP adicionada ao tratamento farmacológico usual de pacientes com DRT. Quarenta pacientes com DRT, definida como falha a pelo menos uma tentativa adequada de tratamento com antidepressivos, foram randomizados para uma das seguintes estratégias: 1) tratamento farmacológico usual ou 2) tratamento farmacológico usual associado a TIP. Os pacientes foram avaliados nas semanas 8, 12, 19 (final do tratamento) e 24 através de escalas de gravidade de depressão (Escala de Depressão de Hamilton – HDRS e Inventário de Depressão de Beck - BDI) e escala de qualidade de vida (*World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life: Brief Version* – WHOQOL-B). O desfecho primário foi a redução de pontos na HDRS; os desfechos secundários foram mudanças nos escores do WHOQOL-B e da BDI. A TIP foi

conduzida em 16 sessões semanais individuais, as quais foram gravadas, transcritas e semanalmente supervisionadas. O tratamento farmacológico usual ocorreu através de consultas mensais, sendo a escolha terapêutica uma prerrogativa dos médicos assistentes. Para análise estatística, foi usado um modelo misto e adotado nível de significância estatística de $p < 0,05$. Ambos os grupos obtiveram melhora dos sintomas depressivos ao longo do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos desfechos primário e secundários. Conclui-se que, tanto em relação à gravidade de sintomas quanto em relação à medida de qualidade de vida, não houve benefício na adição da TIP ao tratamento farmacológico usual para essa população de pacientes com DRT.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a highly frequent, worldwide distributed syndrome associated with substantial functional impairment. Among individuals suffering from MDD, the group which presents difficult-to-treat depression is of special clinical and research interest because their disorders are more severe, of longer duration, more prone to recurrences and with more comorbidities – conditions that are responsible for most of the burden of the disease attributed to MDD. Within difficult-to-treat depression group, there is a subgroup which deserves particular attention: treatment-resistant-depression (TRD), defined here as no response to at least one pharmacological treatment trial.

MDD diagnosis, as well as the rest of psychiatric diagnoses, has been criticized for being based in symptomatic criteria, with no mention to etiologic and physiopathologic aspects. One of the main priorities to psychiatry research is the identification of biologically homogeneous depressive subtypes, aiming to disentangle MDD heterogeneity in order to improve its physiopathologic comprehension and consequently advance in terms of diagnosis and treatment.

Despite the main part of MDD's burden being attributed to TRD, this subgroup of patients is relatively less studied. Even known and approved treatment strategies for MDD have never been tested in this challenging subgroup. Interpersonal psychotherapy (IPT) is a good example: an evidence-based treatment strategy for MDD that has never been tested for TRD.

The objectives of this thesis were to evaluate MDD biologic heterogeneity in difficult-to-treat patients and to evaluate IPT efficacy in TRD patients. For these purposes, two studies were performed. The first study used a patient-centered method, Latent Class Analysis (LCA), to evaluate 140 MDD patients according to the following seric biomarkers: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), interferon-gamma (IFN-

γ), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and thiobarbituric acid reactive substances assay (TBARS). To validate the biomarker-based classification, we investigated the relationship between putative latent classes and depressive symptomatic dimensions, current trauma and childhood trauma. We found support for a two-class solution. The first class presented high BDNF levels and low inflammatory markers levels; the second class presented the opposite, low BDNF levels and high inflammatory markers levels. The classes were different regarding childhood trauma: the first one presented higher scores of childhood trauma when compared with the second one. There were no differences between the two classes considering current trauma and symptomatic dimensions. Childhood trauma was the biomarker-based classification etiologic validator. Differences in the occurrence and intensity of childhood trauma were associated with two biologically distinct patterns of MDD, even though they were phenomenologically similar.

In the second study, we performed a randomized clinical trial evaluating IPT as an add-on to usual drug treatment for TRD patients. Forty patients with TRD, defined as one adequate trial with antidepressants, were randomized for one of the following strategies: 1) usual drug treatment or 2) usual drug treatment plus IPT. Patients were assessed at weeks 8, 12, 19 (end of treatment) and 24 using depression symptomatic scales (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS and Beck Depression Inventory - BDI) and quality of life scale (*World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life: Brief Version* - WHOQOL-B). The primary outcome was HDRS score reduction; secondary outcomes were changes in WHOQOL-B and BDI scores. IPT was conducted in 16 individual weekly sessions. Sessions were audiotaped, transcribed and weekly supervised. Drug treatment was clinician's free choice and the appointments occurred in a monthly basis. Statistical analysis was conducted using a mixed model and a statistical significance level of $p < 0.05$ was adopted. Both groups equally improved with treatment. There was no statistically significant difference between groups regarding primary and secondary outcomes. In conclusion, there was

no benefit of adding IPT to TAU to this TRD population, regarding symptom severity and quality of life measurement.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Depressão de difícil tratamento: validadores para classificação e resposta à terapia interpessoal”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 26 de agosto de 2015.

Os estudos que compõem esta tese foram desenvolvidos no Programa de Transtornos de Humor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – PROTHUM/HCPA. O PROTHUM é um ambulatório que assiste pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) oriundos de outros ambulatórios da psiquiatria e da internação psiquiátrica que, em sua vasta maioria, apresentam depressão de difícil tratamento, um conceito que será detalhado adiante.

Historicamente, o PROTHUM desenvolve, em paralelo à assistência, pesquisa clínica em psiquiatria. O projeto maior do qual essa tese faz parte é intitulado “Transtornos Depressivos: um novo modelo de classificação categórico e dimensional”, que foi influenciado principalmente pelas propostas do pesquisador australiano Gordon Parker, idealizador de um modelo categórico-dimensional que classifica os subtipos de depressão em não melancólica, melancólica e psicótica. Dentro desse projeto maior, desenvolvemos o projeto intitulado “Avaliação da Psicoterapia Interpessoal em pacientes com depressão resistente a tratamento farmacológico”, um ensaio clínico randomizado que avaliou a terapia interpessoal (TIP) como adjuvante ao tratamento farmacológico em pacientes com depressão resistente a tratamento (DRT). Em comum, os estudos têm o intuito de avançar na compreensão dos pacientes com depressão de difícil tratamento.

A motivação inicial para o desenvolvimento dessa tese foi o apreço pelas técnicas psicoterápicas e o desejo de estudá-las sob o respaldo de uma rigorosa metodologia científica. O contexto eram os pacientes do PROTHUM e a questão inicial

de pesquisa era: se adicionássemos sistematicamente psicoterapia ao tratamento farmacológico desses pacientes, eles se sentiriam melhor? Pensamos que a melhora sintomática poderia não refletir a melhora global e mais subjetiva do paciente e, por isso, adicionamos medidas de qualidade de vida aos nossos desfechos. Ao mesmo tempo, a intenção era usar medidas de desfecho consagradas nas pesquisas clínicas em psiquiatria, de modo que nosso estudo pudesse ser comparado aos demais – tanto aos que avaliam outras psicoterapias quanto aos que avaliam outras modalidades de tratamento para depressão.

Os pacientes do PROTHUM, assim como os pacientes com depressão de difícil tratamento de um modo geral, têm apresentações clínicas e histórias de vida muito heterogêneas. Tal impressão clínica é corroborada pela literatura científica, a qual sugere que a depressão maior é provavelmente um grupo de patologias diferentes agrupadas sob um mesmo diagnóstico. O estudo da heterogeneidade da depressão é atualmente um foco importante de pesquisa. Com seu desenvolvimento, espera-se avançar em termos diagnósticos e terapêuticos e, quem sabe, definir com maior clareza quais pacientes respondem a quais tratamentos. Daí decorre o estudo que avaliou a heterogeneidade biológica da depressão, usando para isso um modelo estatístico de agrupamento de pacientes de acordo com semelhanças em indicadores pré-determinados.

O **primeiro estudo** avalia a heterogeneidade biológica da depressão. Os pacientes foram incluídos em uma Análise de Classe Latente (LCA), método estatístico que agrupa indivíduos semelhantes de acordo com os indicadores determinados pelo pesquisador. Nossos indicadores foram: níveis séricos de marcadores de inflamação (interleucina-2 [IL-2], interleucina-4 [IL-4], interleucina-6 [IL-6], interleucina-10 [IL-10], interferon-gama [IFN- γ] e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]), de estresse oxidativo (teste de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico - TBARS) e de atividade neurotrófica (fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF). Nosso intuito foi usar esse método estatístico para verificar o padrão de agrupamento

de pacientes deprimidos de acordo com esses indicadores, buscando compreender a heterogeneidade biológica do transtorno. Como validadores da classificação biológica, propusemos: trauma infantil, trauma atual e padrão sintomático do episódio depressivo.

O **segundo estudo** apresenta os resultados do ensaio clínico randomizado que avaliou a TIP como tratamento adjuvante ao tratamento farmacológico em pacientes com depressão resistente, definida como falha a pelo menos uma tentativa adequada de tratamento com antidepressivo. O desfecho primário avaliado foi a melhora na escala Hamilton de Depressão (HDRS), enquanto os desfechos secundários foram as alterações nas escalas de qualidade de vida (*World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life Brief Version* - WHOQOL-B), de sintomas depressivos (Inventário Beck de depressão – BDI) e de impressão clínica global (Impressão Clínica Global – CGI).

Essa tese está organizada na ordem que segue: Introdução, Objetivos, Artigo 1 (submetido a apreciação para publicação na revista *Acta Psychiatrica Scandinavica*), Artigo 2 (aceito para publicação na revista *Journal of Affective Disorders*), Considerações finais e Anexos.

2. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma síndrome comum e amplamente distribuída na população associada a significativo comprometimento funcional dos indivíduos acometidos. A prevalência pontual do TDM no mundo é de 4,4% (Ferrari et al., 2013a). A prevalência ao longo da vida é estimada em 16,2%, enquanto a prevalência nos últimos doze meses atinge a cifra de 6,2%, segundo dados de base populacional norte-americana (Kessler et al., 2003). Estima-se que 50% das pessoas com o diagnóstico procurem tratamento com profissional da área da saúde; dessas, apenas 38% recebe tratamento considerado minimamente adequado (Wang et al., 2005). O impacto causado pela depressão pode ser medido pela estimativa de Anos Vividos com Incapacidade (YLDs – Years Lived with Disability): o TDM é a segunda causa de YLDs no mundo (Ferrari et al., 2013b). Em função da incapacidade promovida, dos gastos com tratamento e dos inúmeros custos indiretos envolvidos, o TDM custou 210,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos no período de 2005 a 2010 (Greenberg et al., 2015).

O ônus do TDM se deve, em parte, ao relativo insucesso dos tratamentos atualmente disponíveis. Apesar de termos avançado em termos terapêuticos nas últimas décadas, o tratamento do TDM ainda apresenta resultados desanimadores (Fleck e Horwath, 2005). Após a primeira tentativa de tratamento com fármacos antidepressivos, somente um terço dos pacientes entra em remissão, 20% alcançam resposta terapêutica (redução de 50% dos sintomas depressivos) e 50% não obtêm nenhuma resposta (Trivedi et al., 2006). Nas tentativas subsequentes, os resultados são ainda piores: em torno de 20% dos pacientes entram em remissão após a segunda tentativa de antidepressivos (Rush et al., 2006) e menos de 20% remitem depois da terceira tentativa (Fava et al., 2006).

A definição de depressão de difícil tratamento engloba os casos que não respondem satisfatoriamente a um ou mais antidepressivos prescritos de maneira

adequada (a chamada depressão resistente a tratamento [DRT]), além daqueles casos tratados em circunstâncias não ideais que não respondem ao tratamento, tais como: doses subterapêuticas, não adesão, intolerância a efeitos colaterais que impeçam atingir dose e tempo de tratamento ideais e presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas que diminuam a probabilidade de remissão (Rush et al., 2003). Os pacientes com depressão de difícil tratamento são de especial interesse à pesquisa e à clínica, visto que esse grupo apresenta doença mais grave, de maior duração, mais sujeita a recorrências e com maior número de comorbidades – condições responsáveis pela maior parte da carga de doença atribuída ao TDM (Thase, 2000).

A fragilidade do construto do TDM, decorrente principalmente da sua heterogeneidade negligenciada nas classificações diagnósticas, é uma das possíveis razões para a pobre resposta terapêutica com a qual nos deparamos (Parker and Brotchie, 2009). Como forma de enfrentar esse desafio, a investigação das bases neurobiológicas dos transtornos mentais constituiu-se em um dos principais focos da pesquisa em saúde mental da atualidade. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do TDM poderia contribuir para o esclarecimento da sua heterogeneidade e, futuramente, levar à evolução das opções de tratamento.

A dificuldade do manejo dos quadros depressivos leva à necessidade de tratamentos complexos que incluam, além dos medicamentos antidepressivos, a combinação de outras modalidades terapêuticas, tais como eletroconvulsoterapia (UK ECT Review Group, 2003) e psicoterapias (Cuijpers et al., 2014). De acordo com as diretrizes de manejo do TDM, as opções de tratamento para os pacientes que não remitem após a primeira tentativa terapêutica incluem associação ou troca por outro antidepressivo (Rush et al., 2006, Fava et al., 2006), potencialização com outro agente farmacológico (Nierenberg et al., 2006, Bauer et al., 2014) ou adição de psicoterapia (Thase et al., 2007). Estudos indicam que é mais comum adotar mudanças na medicação do que psicoterapia ao paciente com DRT (Markowitz, 2008). Isso se deve,

ao menos em parte, à relativa escassez de dados empíricos que comprovem a eficácia das psicoterapias nos pacientes resistentes (Trivedi et al., 2011).

A introdução dessa tese foi dividida em quatro seções. Na primeira, são revisados alguns aspectos e fragilidades dos sistemas classificatórios atuais, além dos modelos que têm sido propostos para a evolução da pesquisa em psiquiatria. Na segunda, são recapitulados os principais modelos fisiopatológicos da depressão. Na terceira, será discutido o modelo diátese-estresse da depressão. Na quarta, será apresentado o papel das psicoterapias no manejo dos estressores psicossociais seguido de uma breve revisão acerca da terapia interpessoal (TIP).

2.1. Sistemas classificatórios e um novo modelo de investigação em psiquiatria

Pode-se considerar que, na época em que foi elaborado, o DSM-III (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 1980) representou uma mudança de paradigma. As edições anteriores eram largamente criticadas por serem não confiáveis e baseadas em teorias psicodinâmicas sem comprovação empírica (Kendler and First, 2010). O DSM-III adotou critérios diagnósticos descritivos que transformaram a pesquisa em psiquiatria, permitindo que pesquisadores ao redor do mundo usassem as mesmas definições diagnósticas, o que por sua vez possibilitou a comunicação e o intercâmbio de conhecimento, além de aumentar a confiabilidade da avaliação diagnóstica (Kendler and First, 2010).

A ideia inicial, a partir do DSM-III, era que a covariação dos sintomas fosse um indicativo de fatores etiológicos e fisiopatológicos comuns, e que, ao longo do tempo, esses fatores pudessem ser elucidados. No entanto, apesar dos avanços da psiquiatria biológica ao longo desses anos, nenhum achado foi capaz de explicar de maneira mais específica a etiologia dos diferentes transtornos mentais, não havendo contribuição para a precisão diagnóstica (Kendler and First, 2010). Com isso, a despeito da aspiração inicial ter sido a migração para um sistema baseado em

etiologia e fisiopatologia dos transtornos (mecanismo de doença) (Kupfer et al., 2002), esse objetivo não pôde ser atingido. Parte desse insucesso se deve à enorme complexidade da mente humana, mas, para alguns autores, se deve também ao fato de o DSM ser um pobre espelho da natureza, não representando entidades de doença válidas (First, 2014).

O DSM-5 teve como principal diferença em relação à edição anterior o maior uso de medidas dimensionais (Regier et al., 2009), o que não caracteriza a pretendida mudança de paradigma de um sistema de base descritivo-fenomenológica para um sistema de base etiofisiopatológica (Kendler and First, 2010). Entre as inúmeras críticas ao DSM-5, está a patologização de estados humanos normais, que envolve tanto a inclusão de condições que não se qualificam como transtornos quanto o limiar muito baixo para o diagnóstico de transtornos estabelecidos (Maj, 2014), o que poderia levar a uma “inflação diagnóstica” (Frances and Nardo, 2013). Maj, reconhecendo as importantes limitações do sistema, chega a sugerir que se reconheça de modo mais explícito a importância do julgamento clínico nos diagnósticos psiquiátricos, usando para isso o nível de correspondência com os modelos prototípicos dos transtornos, em vez de incorrer em uma pseudoprecisão diagnóstica com o uso do somatório de critérios (Maj, 2014). Até mesmo a defendida confiabilidade dos sistemas classificatórios foi posta em dúvida no DSM-5, com cinco dos quinze diagnósticos de adulto (entre eles, o TDM) alcançando índices de confiabilidade questionáveis ou inaceitáveis (Regier et al., 2013). Para Insel, a principal crítica ao sistema é que ele se baseia no consenso de especialistas em relação a um agrupamento de sintomas, em vez de ter o pretendido embasamento biológico (Insel et al., 2010).

Por outro lado, alguns autores, como Nemeroff, defendem as alterações feitas no DSM-5, afirmando que as modificações realizadas foram as possíveis, embora tenham ficado aquém do desejado por limitações do avanço científico. Esses autores contrapõem a crítica da “inflação diagnóstica”, que tem como um dos pontos centrais a retirada do luto como critério de exclusão do diagnóstico de depressão, argumentando

que essa mudança permitiu que, permanecendo no exemplo citado, pessoas em episódio depressivo em período de luto pudessem receber, a critério clínico, tratamento adequado, o que até então não era possível. Além disso, ressaltam a capacidade do DSM de discriminar os transtornos mentais, confirmada inclusive em termos de resposta dos diferentes transtornos aos diferentes tratamentos (Nemeroff et al., 2013).

Para Parker, o diagnóstico do TDM está sendo elevado a um status superior a que sua realidade permite: passou artificialmente de um domínio diagnóstico para algo que vem sendo tratado como uma entidade sólida e clinicamente homogênea. Para o autor, o construto do TDM compreende múltiplas constituições e cada uma delas tem componentes causais biológicos, psicológicos e sociais de pesos diferentes, com diferentes trajetórias de doença e respostas distintas às várias modalidades de tratamento. O autor acredita que a pesquisa subordinada ao construto do TDM anula essas diferenças e, portanto, falha em identificar diferenças neurobiológicas consistentes. Segundo o autor, a aparente equipotência dos tratamentos promove um ecletismo terapêutico: ao invés de adequar a terapia ao subtipo específico do transtorno apresentado pelo paciente, os terapeutas encaixam os pacientes ao seu tratamento preferido (Parker, 2014). Para esse autor, o DSM homogeneiza condições heterogêneas e é possível que estejamos tratando patologias diferentes da mesma maneira, pelo fato de não reconhecermos onde estão suas diferenças. Com isso, diluímos a possibilidade de haver sucesso terapêutico pleno. Analogamente, seria como se abordássemos a “dispneia maior” com um tratamento único, sem levar em conta a etiologia e a fisiopatologia por trás do sintoma. (Parker and Brotchie, 2009).

Em resposta a Parker, Fawcett, que conduziu a revisão do capítulo de transtornos de humor do DSM-5, diz que não há evidência científica suficiente que permita a elucidação da heterogeneidade do TDM, mesmo que a esperança fosse essa. O autor afirma que estamos em uma posição de “ignorância consciente”: sabemos o suficiente para concluir que o DSM é obsoleto, mas não sabemos o

suficiente para ir adiante e propor um novo paradigma (Fawcett, 2014). O autor lembra que o reconhecimento da limitação é tal que levou à decisão de mudar a identificação do DSM para números arábicos, com a intenção de fazer atualizações mais frequentes de acordo com surgimento de novas evidências acerca da nosologia.

Por outro lado, Ghaemi (Ghaemi, 2014) se alia a Parker na crítica ao sistema DSM e vai além, discordando de um ponto central dos defensores do sistema: o autor afirma que já existem evidências suficientes que poderiam ter levado a uma série de alterações no DSM-5, mas que o limiar de volume de conhecimento científico exigido para fazer mudanças no DSM aumentou muito – alterações já foram feitas em edições passadas com muito menos evidências. Ghaemi exemplifica lembrando que uma das entidades propostas por Kraepelin, o da doença maniaco-depressiva, foi separada em transtorno bipolar e unipolar na terceira edição do DSM. Essa mudança foi baseada nos estudos de Jules Angst, entre outros autores. Ocorre que, três décadas depois, o próprio Jules Angst analisou outras duas gerações da mesma coorte e chegou à conclusão oposta: o espectro bipolar deveria ser aumentado, a depressão unipolar estreitada e todos os transtornos de humor deveriam fazer parte de um espectro, algo análogo à descrição original de Kraepelin. Mesmo conduzida pelo mesmo autor a partir da mesma base de dados que levou à modificação do DSM-III, essa nova conclusão foi considerada insuficiente para levar a uma mudança no DSM-5. Ghaemi credita essa leniência do sistema DSM ao fato de que seu processo de tomada de decisão não é mais puramente científico, mas influenciado pelo que se considera melhor para a profissão e para o público. Para esse autor, o DSM é um processo político informado pela ciência, em vez de ciência pura (Ghaemi, 2014). Nesse caso, seria legítimo ignorar o DSM em pesquisas científicas, como foi proposto pelo NIMH (Insel, 2013).

Kendler afirma que, dadas as fragilidades do paradigma atual, existem claras razões para aspirar a uma mudança de paradigma. Cada um dos nossos autores pioneiros, como Pinel, Griesinger, Kahlbaum, Krafft-Ebing, Wernicke, Kraepelin e

Bleuler, trouxe para sua classificação sua experiência clínica e uma gama de pressupostos próprios sobre o que constituiria as doenças psiquiátricas. Kraepelin, por exemplo, focou no curso das doenças, enquanto Bleuler assumiu que a esquizofrenia derivava de anormalidades mais profundas. Cada autor usou validadores diferentes para suas classificações, chegando a possíveis esquemas nosológicos muito distintos. Conclui-se, assim, que nossa nosologia sofre até hoje um efeito pesado de sua base histórica fenomenológica, não sendo o espelho da realidade empírica que gostaríamos que fosse (Kendler, 2009).

Apesar das críticas, Kendler também defende que ainda não temos conhecimento suficiente para propor um novo paradigma (Kendler and First, 2010). Ele propõe que adotemos o modelo de iteração epistêmica, tal qual está sendo adotado no DSM. Nesse modelo, as mudanças são feitas ao mesmo tempo em que se mantêm os pressupostos fundamentais do atual paradigma. O modelo iterativo assume que, usando métodos rigorosos de pesquisa empírica, as revisões subsequentes do sistema serão superiores à sua predecessora. O modelo iterativo é conservador, gradual, evolutivo e mais lento que o modelo de mudança de paradigma. Segundo o autor, esse processo vai lentamente movendo a nosologia para uma aproximação cada vez fidedigna do que seriam as “verdadeiras doenças psiquiátricas” tal qual elas existem na natureza. Kendler, contudo, faz a ressalva de que o modelo iterativo parte do pressuposto de que o paradigma atual está correto, ou seja, que os transtornos mentais são síndromes de sintomas covariantes, que a classificação deve ser descritiva em vez de etiológica e que quebrar as categorias em entidades menores e mais homogêneas é correto, apesar da conseqüente elevada ocorrência de comorbidades. Se, em algum momento, isso se provar uma inverdade, o modelo deve ser abandonado e um novo paradigma instituído (Kendler and First, 2010).

A forma de avançar proposta por Kendler é baseada em modelos explicativos pluralistas, em oposição à busca de modelos únicos de explicação do todo, tal qual ocorre com as leis da física. O autor lembra que os transtornos psiquiátricos envolvem

processos causais que atuam dentro e fora do indivíduo, e que são mais bem entendidos se forem consideradas as perspectivas biológica, psicológica e sociocultural (Kendler, 2008). Kendler propõe uma abordagem mecanicista, ou seja, o entendimento dos mecanismos causais e a subsequente compreensão da interação desses mecanismos entre eles e com o mundo. Para isso, seriam necessários sucessivos movimentos de decomposição e recomposição. Como exemplo, é usada a descida até o nível da molécula, para compreender o mecanismo de base, e depois a ascensão até o nível do indivíduo e da sociedade, para entender como o todo funciona junto, na desafiadora tarefa de integração.

“Because molecules make up a membrane, neurons make up a circuit, higher-order neural systems (in a still mysterious way) make up an individual, and individuals make up a society, we can usefully talk of causal mechanisms with lower and higher levels. Ultimately we face the task of figuring out how the entire system works”. (Kendler, 2008, pg. 696).

Por outro lado, o autor alerta que nem todo processo poderá ser feito partindo das bases biológicas até chegar a um entendimento psicológico (perspectiva “*bottom-up*”), pois isso faria com que incorrêssemos em um reducionismo biológico. Essa abordagem precisa ser complementada com uma perspectiva “*top-down*”: a psicologia articula modelos a partir de seus construtos que serão então validados pela biologia. Kendler defende que a perspectiva biológica complemente a perspectiva psicológica e vice-versa, sem que uma substitua a outra, em um processo iterativo – “*psychology frames questions about how biological processes implement psychological functions*”. (Kendler, 2008, pg.700).

Dentre as tentativas de mudança de paradigma está o *Research Domain Criteria – RDoC*, proposto pelo *National Institute of Mental Health* como um sistema paralelo aos atuais sistemas classificatórios. Trata-se de um projeto que pretende fornecer as bases para a criação de um futuro sistema classificatório baseado em fisiopatologia dos transtornos mentais sob uma perspectiva “*bottom-up*”. O

pressuposto é que os transtornos mentais são distúrbios dos circuitos cerebrais que podem ser compreendidas pelas neurociências (Insel et al., 2010). O novo sistema classificatório estaria assentado em um novo paradigma, o qual parte dos mecanismos de doença para então classifica-las. O objetivo é tentar encontrar os verdadeiros pontos de corte da natureza das doenças e não aqueles impostos pela classificação fenomenológica, já que parece impossível que haja tantos mecanismos de doença quanto categorias diagnósticas do DSM.

2.2. Bases fisiopatológicas da depressão

Apesar da alta prevalência e do grande impacto do TDM, a fisiopatologia do transtorno segue sendo pobremente compreendida. Existem inúmeras razões que explicam a limitação no avanço das pesquisas acerca da fisiopatologia da depressão, entre elas: 1) a relativa inacessibilidade do cérebro, só possível por estudos pós-morte ou através de técnicas de neuroimagem que detectam mudanças na atividade neuronal usando marcadores indiretos de ativação, provavelmente insuficientes para explicar o complexo conjunto de sintomas presentes na depressão; 2) o fato de a maioria dos casos de depressão ser idiopática e o entendimento da etiologia ser restrito a alguns fatores de risco (eventos de vida estressores, endocrinopatias, câncer, efeito colateral de algumas drogas); 3) a não identificação dos “genes da depressão”, uma vez que os estudos sugerem um padrão de herdabilidade poligênica, vulnerável a múltiplos fatores epigenéticos, sem especificidade suficiente para indicar um novo modelo animal, por exemplo; 4) a limitação do diagnóstico fenomenológico da depressão, assentada na heterogeneidade clínica do transtorno e na sobreposição de sintomas com outros diagnósticos psiquiátricos (Krishnan and Nestler, 2008). Concomitantemente ao discreto avanço na compreensão fisiopatológica do transtorno, a descoberta de novos antidepressivos também tem progredido lentamente (Duman and Aghajanian, 2012).

Ainda assim, a ciência vem há tempos propondo teorias fisiopatológicas do TDM com base nos achados neurobiológicos disponíveis. A primeira delas foi a hipótese monoaminérgica, na qual a maioria dos antidepressivos está ancorada. Essa hipótese será revisada a seguir, assim como as hipóteses neurotrófica, inflamatória, glutamatérgica e neuroendocrinológica.

2.2.1. Teoria monoaminérgica

Por muitos anos, a hipótese predominante foi de que a depressão era causada por uma deficiência absoluta ou relativa de catecolaminas, especialmente noradrenalina, e que a mania, pelo contrário, estava associada ao excesso dessas aminas (Schildkraut, 1965). A hipótese monoaminérgica surgiu no início da década de 60 e partiu da observação clínica de resposta a drogas como a reserpina e a imipramina. A reserpina é um anti-hipertensivo que depleta as reservas de monoaminas e está associada a sintomas depressivos (Gardner and Boles, 2011). Acreditava-se que ela interferia na ligação intraneuronal das monoaminas: com a ligação prejudicada, as monoaminas ficavam livres para serem inativadas pela monoaminoxidase mitocondrial (Schildkraut, 1965). Na mesma época, achados experimentais indicaram que a imipramina inibia a recaptação da noradrenalina no cérebro e que era capaz de reverter os efeitos sedativos da reserpina em animais (Herting et al., 1961). Esses dados ajudaram a formular a hipótese monoaminérgica. Entretanto, os próprios autores dos estudos citados já reconheciam não ser possível extrapolar essas observações farmacológicas para uma teoria fisiopatológica: o mais provável era que o sistema fosse mais complexo. Imaginava-se que as alterações das monoaminas poderiam ser parte do processo, mas não necessariamente corresponderiam ao todo ou à etiologia do transtorno (Schildkraut, 1965). Dentro da teoria monoaminérgica, o papel da serotonina foi demonstrado com claros correlatos

neuroquímicos no sistema nervoso central um pouco mais adiante, em 1969 (Lapin and Oxenkrug, 1969).

Confirmando a impressão inicial, já existem dados que confirmam que o TDM não é causado por uma simples deficiência de monoaminas (Krishnan and Nestler, 2008). A saber, os próprios antidepressivos provocam aumento imediato de monoaminas e, no entanto, seu efeito terapêutico só ocorre em algumas semanas. Além disso, a depleção de monoaminas endógenas não produz alteração de humor em indivíduos saudáveis, mas apenas em pacientes com depressão em remissão ou com história familiar do transtorno (Ruhé et al., 2007). Tais dados levam a crer que o aumento de monoaminas não é equivalente à ação antidepressiva, ou seja, não se pode estabelecer uma relação causal direta. Mais recentemente, alguns autores têm defendido que a simetria inicialmente proposta pela teoria monoaminérgica, isto é, que um mesmo mecanismo operando em direções opostas explicaria a fisiopatologia da depressão e o mecanismo de ação dos antidepressivos, é incorreta. Isso se justificaria pelo fato de que o uso de antidepressivos não normaliza a atividade cerebral: o comportamento e o humor podem voltar ao normal, mas o cérebro de um indivíduo tratado com antidepressivos é diferente do cérebro de um indivíduo não deprimido (Willner et al., 2013).

Mesmo com suas reconhecidas limitações, a teoria monoaminérgica continua sendo a base dos antidepressivos atualmente disponíveis, os quais foram desenvolvidos para aumentar a transmissão de monoaminas. Apesar de ser esse o racional teórico dessas medicações, sabe-se que o uso crônico de antidepressivos leva a alterações neuroplásticas secundárias, que envolvem aumento da transmissão sináptica, expressão de fatores neurotróficos, transcrição de proteínas ligadas à resposta antidepressiva e aumento da expressão de fatores de transcrição (Krishnan and Nestler, 2008). Além disso, estudos em ratos mostraram que a fluoxetina combinada a treinamento específico leva à extinção do medo condicionado (Karpova et al., 2011) e ao aumento da plasticidade sináptica do hipocampo, resultado que é

abolido na presença da variante polimórfica do BDNF (Bath et al., 2012). Vê-se que esses efeitos são bastante complexos, vão muito além do aumento da disponibilidade de monoaminas e podem ser os verdadeiros mediadores do efeito antidepressivo dessas drogas.

A constatação de que as monoaminas podem ser coadjuvantes na fisiopatologia da depressão, somada ao lento início de ação e à relativa baixa eficácia das drogas hoje disponíveis, tem encorajado a pesquisa de novas teorias fisiopatológicas.

2.2.2. Teoria neurotrófica

O BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) é um membro da família de fatores de crescimento neuronal, os quais estão implicados na diferenciação, crescimento e manutenção neuronal. A teoria neurotrófica da depressão foi publicada pela primeira vez em 1997 (Duman et al., 1997). Ela partiu das seguintes observações: 1) o estresse reduz a expressão de BDNF no hipocampo em modelos animais; 2) o estresse induz atrofia hipocampal em modelos animais; 3) o hipocampo tem volume diminuído em estudos de neuroimagem de pacientes com depressão (Duman et al., 1997). A teoria neurotrófica, em suma, postula que o estresse leva à redução da expressão do BDNF, o que, por sua vez, leva à atrofia de determinadas áreas cerebrais, como o hipocampo e córtex pré-frontal.

Apesar da pesquisa básica em modelos animais ter demonstrado que o estresse reduz a expressão do BDNF, era difícil extrapolar esses achados para transtornos de humor em humanos. Isso até surgirem os estudos que demonstraram que pacientes tratados com antidepressivo exibiam aumento de expressão de BDNF no hipocampo (Chen et al., 2001) e, posteriormente, estudos pós-morte mostrarem haver redução da expressão de BDNF no hipocampo de pacientes suicidas com depressão (Karege et al., 2005). Finalmente, em 2002 foi publicado o primeiro estudo

que reportava níveis reduzidos de BDNF no soro de pacientes deprimidos (Karege et al., 2002). Posteriormente, diversos estudos confirmaram os níveis diminuídos de BDNF sérico em pacientes com depressão bem como o retorno a níveis comparáveis a controles após remissão induzida por antidepressivos (Molendijk et al., 2014, Aydemir et al., 2005). A partir de então, os achados em tecido cerebral e no soro de pacientes com depressão mostraram-se consistentes com os achados de pesquisa básica e com a hipótese neurotrófica.

Apesar de seu modelo teórico consistente e apoiado por extensos resultados positivos em vários níveis de pesquisa, a teoria neurotrófica apresenta limitações: 1) um substancial número de estudos pré-clínicos não encontrou os padrões descritos de resposta do BDNF ao estresse e aos antidepressivos (Krishnan and Nestler, 2008); 2) em outras regiões do cérebro – núcleo *accumbens* e área tegmental ventral – o BDNF exerce potentes efeitos depressogênicos (Eisch et al., 2003); 3) o polimorfismo do gene que codifica o BDNF, que reduz significativamente a liberação da neurotrofina e está ligado à diminuição do volume hipocampal, não está associado a maior suscetibilidade para depressão (López-León et al., 2008). Em conjunto, esses resultados sugerem que a teoria neurotrófica, pelo menos na sua formulação original, é bastante simplista. O BDNF está envolvido na resposta neuroplástica ao estresse e no mecanismo de ação dos antidepressivos, mas esses efeitos são particulares de cada região cerebral e de cada antidepressivo, além de estarem sujeitos aos efeitos genéticos e ambientais de cada indivíduo (Krishnan and Nestler, 2008).

Ademais, a dosagem sérica do BDNF ainda não pode ser transposta para a prática clínica. Isso ocorre, entre outros fatores, em função das limitações da técnica laboratorial, que carece de padronização, provocando grandes variações nas dosagens que restringem a comparação entre estudos (Teche et al., 2013). Além disso, o BDNF é pouco específico: outros transtornos psiquiátricos além da depressão apresentam níveis reduzidos, o que dificulta seu emprego como ferramenta diagnóstica (Gass and Hellweg, 2010).

2.2.3. Teoria inflamatória

Doenças sistêmicas infecciosas, como as infecções bacterianas e virais, se caracterizam pela presença de sintomas gerais e inespecíficos, tais como mal-estar, fraqueza, desânimo, cansaço, inapetência, perda de interesse em atividades habituais, sono fragmentado e até mesmo irritabilidade e depressão. A esse conjunto de sintomas deu-se o nome de “*sickness behaviour*” (Hart, 1988), um termo usado para descrever as mudanças comportamentais e subjetivas experimentadas pelos enfermos. Essas alterações comportamentais são fisiológicas e têm função protetora, já que reorganizam as prioridades do organismo de modo a facilitar a recuperação da infecção (Dantzer and Kelley, 2007). O *sickness behaviour* é resultado da resposta do sistema imune ao patógeno invasor: ocorre liberação de mediadores inflamatórios, as citocinas, incluindo IL-1, TNF- α e IL-6, e de proteínas de fase aguda, incluindo o fibrinogênio e a proteína C reativa (PCR). Além da ação periférica, essas substâncias são capazes de atingir o sistema nervoso central, seja cruzando a barreira hematoencefálica, seja via comunicação aferente do nervo vago, e deflagrar os sintomas comportamentais mencionados (Dantzer et al., 2008). Portanto, o sistema imune se comunica com o sistema nervoso central de modo a induzir essa ação protetora ao indivíduo; contudo, se a ativação for inapropriada ou prolongada, pode acabar sendo danosa (Dantzer and Kelley, 2007).

Entre as observações que levaram à proposição da teoria inflamatória da depressão, estão: 1) as semelhanças entre os sintomas do TDM e do *sickness behaviour*; 2) a reversão em modelos animais do *sickness behaviour* com o uso de antidepressivos; 3) a ocorrência de depressão maior em aproximadamente um terço dos pacientes que recebem interferon (uma citocina inflamatória) como tratamento de câncer ou doenças infecciosas (Dantzer et al., 2008).

O TDM já havia sido associado à resposta inflamatória em 1991 em uma teoria da depressão associada aos macrófagos (Smith, 1991). Entretanto, à época faltavam dados empíricos capazes de comprovar tal teoria. Posteriormente, as evidências tornaram-se mais consistentes com a demonstração de que citocinas pró-inflamatórias induzem sintomas prototípicos de depressão em animais, não apenas aqueles compartilhados com o *sickness behaviour* (Frenois et al., 2007), e de que a injeção de citocinas pró-inflamatórias modula o metabolismo da serotonina, da noradrenalina e da dopamina, diminuindo sua disponibilidade (Felger et al., 2007). Além desses, outro mecanismo foi implicado na relação das vias inflamatórias com a depressão: a indução da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) por citocinas pró-inflamatórias. A ativação da IDO degrada o triptofano, o que acaba por limitar a síntese de serotonina (Schröcksnadel et al., 2006). A partir desses achados, a hipótese da depressão como uma doença inflamatória passou a ser mais fortemente considerada (Dantzer et al., 2008).

As proteínas de fase aguda e as citocinas são consideradas marcadores periféricos da atividade inflamatória. A maior parte da evidência do papel das vias inflamatórias na fisiopatologia dos transtornos mentais vem de estudos que avaliaram esses marcadores (Dean, 2011). Entretanto, os dados sofrem de alguma inconsistência devido, entre outras razões, aos inúmeros fatores de confusão a que essas dosagens estão sujeitas, tais como distúrbios de sono (Ryan et al., 2005), peso corporal (Wellen and Hotamisligil, 2003), estado metabólico (Huerta and Nadler, 2002), ciclo menstrual (O'Brien et al., 2007) e até o método de dosagem e estocagem empregado (Friebe and Volk, 2008). As técnicas utilizadas ainda requerem maior padronização, o que permitiria uma comparação mais adequada entre os estudos. Apesar dessas limitações, metanálises têm confirmado a correlação entre marcadores inflamatórios e depressão, tendo sido reportada associação positiva entre TDM e níveis elevados de IL-6 e TNF- α (Dowlati et al., 2010) e PCR, IL-1 e IL-6 (Howren et al., 2009). Ainda não está claro, no entanto, se essas alterações são causa ou

consequência da depressão (Dowlati et al., 2010). Existem evidências ainda de que as citocinas atuam sobre outros sistemas que têm sido implicados na fisiopatologia da depressão: ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Besedovsky and del Rey, 1996), efeitos negativos sobre a neuroplasticidade, incluindo diminuição do suporte neurotrófico, diminuição da neurogênese, aumento da atividade glutamatérgica e promoção do estresse oxidativo (Miller et al., 2009). Outros achados interessantes indicam que o estresse psicossocial pode ser gerador de resposta inflamatória, estando associado ao aumento de marcadores periféricos de inflamação (Kiecolt-Glaser et al., 2005). Esses achados demonstram como as teorias fisiopatológicas da depressão são de algum modo interligadas.

2.2.4. Teoria glutamatérgica

A descoberta recente de que a quetamina, um antagonista do receptor N-metil-aspartato (NMDA), produz rápido efeito antidepressivo em pacientes com depressão resistente chamou a atenção dos pesquisadores para um novo caminho de pesquisa da fisiopatologia da depressão e de desenvolvimento de novos antidepressivos. Uma única dose de quetamina, quando injetada em doses subanestésicas, alivia os sintomas depressivos em algumas horas, e o efeito pode durar até sete dias (Zarate et al., 2006). A quetamina rapidamente aumenta o número e a função das conexões sinápticas (Duman and Aghajanian, 2012). Estudos em modelos animais demonstraram que a droga aumenta rápida e transitoriamente a transmissão glutamatérgica no córtex pré-frontal possivelmente via inibição dos interneurônios GABA (Li et al., 2010). Esse aumento súbito de glutamato tem sido implicado na sinaptogênese induzida pela quetamina. Além disso, viu-se que os efeitos da quetamina são dependentes da presença de BDNF, uma vez que eles não ocorrem em ratos com mutação do gene do BDNF (Liu et al., 2012). A quetamina induz a liberação do BDNF, enquanto os antidepressivos tradicionais apenas aumentam a sua

transcrição, o que pode ser um dos motivos que justificam a diferença nos tempos de início de ação entre essas drogas (Duman and Aghajanian, 2012).

A compreensão do mecanismo de ação da quetamina, entretanto, é incipiente, uma vez que até o momento os estudos têm sido realizados em modelos animais. Ainda são necessários estudos em humanos para confirmar a circuitaria subjacente à resposta clínica obtida com essa substância (Duman and Aghajanian, 2012). O potencial aditivo, a neurotoxicidade em altas doses e os efeitos psicotípicos da quetamina limitam seu uso clínico, mas ela pode servir de protótipo para o desenvolvimento de novas drogas que, por exemplo, incluam a modulação das sinapses glutamatérgicas.

2.2.5. Teoria neuroendocrinológica

A maior resposta fisiológica ao estresse é a ativação do eixo HPA (Willner et al., 2013). O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é liberado pelo hipotálamo; o CRH estimula a hipófise a produzir hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual estimula a liberação de cortisol pela adrenal. O cortisol, por sua vez, inibe o eixo HPA. A emoção associada ao estresse atinge o eixo HPA através da amígdala e das vias descendentes do córtex. A amígdala exerce controle excitatório sobre o hipotálamo e estimula o eixo HPA, que, por seu turno, estimula a amígdala (Duvarci and Paré, 2007). Já o hipocampo exerce controle inibitório sobre o eixo HPA quando estimulado pelo cortisol. Essa alça de controle negativo exercida pelo hipocampo é essencial; caso contrário, o sistema ficaria fora de controle via estimulação progressiva da amígdala (Belzung and Billette de Villemeur, 2010). O córtex pré-frontal também exerce controle negativo sobre o eixo HPA: a ativação dessa área por autocontrole emocional é capaz de melhorar o controle sobre o eixo HPA, confirmando o importante papel das sensações subjetivas na modulação do eixo (Willner et al., 2013).

Estudos em roedores fornecem evidências conclusivas da ocorrência de atrofia neuronal, redução da densidade sináptica e perda celular em modelos de depressão e estresse. O estresse crônico também diminui a neurogênese no hipocampo adulto e reduz as células gliais no córtex pré-frontal (Duman and Aghajanian, 2012). É provável que as alterações neurológicas decorrentes do estresse crônico se devam à ativação sustentada do eixo HPA, que provavelmente tem seus efeitos favoráveis apenas na ativação aguda, em situações de luta e fuga. A hipercortisolemia é encontrada em mais de 50% dos pacientes com depressão, salientando a importância do eixo HPA na fisiopatologia do transtorno (Krishnan and Nestler, 2008). Em ratos, a administração de glicocorticoides gera sintomas similares aos depressivos e produz atrofia do hipocampo (McEwen, 2007). A exposição crônica a glicocorticoides é neurotóxica: ocorre liberação de radicais livres, diminuição de transporte de glicose e diminuição de produção de BDNF, que provê suporte trófico aos neurônios. O estresse crônico leva a atrofia dendrítica e, finalmente, morte celular (Willner et al., 2013). Níveis elevados de cortisol também aumentam a atividade da monoaminoxidase-A (MAO-A), com a consequente redução dos níveis de noradrenalina e serotonina (Slotkin et al., 1998). Estudos de neuroimagem encontraram aumento da atividade da MAO-A no cérebro de pacientes deprimidos (Meyer, 2012). A neurogênese – que é confinada a duas áreas cerebrais, a saber, o hipocampo e a zona subventricular - tem sido implicada na ação antidepressiva (Castrén and Rantamäki, 2010) e é significativamente suprimida pelo estresse ou pela prolongada exposição a corticosteroides (Samuels and Hen, 2011).

Além das consequências funcionais, existem consequências morfológicas ligadas à exposição ao estresse e à depressão. Metanálises indicam que existe diminuição de volume do hipocampo em pacientes que sofrem de TDM (Campbell et al., 2004) (Videbech and Ravnkilde, 2004). Essa diminuição torna-se mais significativa e progressiva com a sucessão de episódios depressivos (Cole et al., 2010), especialmente em indivíduos com recuperação incompleta (Frodl et al., 2008). Esse achado confere amparo neurobiológico para a hipótese do efeito *kindling* do TDM, que

postula que os episódios depressivos vão se tornando autônomos, ou seja, passam a ocorrer sem estressores precipitantes na medida em que se tornam recorrentes. As alterações estruturais encontradas no hipocampo de indivíduos deprimidos se assemelham àquelas observadas após exposição prolongada a estresse ou a altos níveis de glicocorticoides circulantes. Embora o hipocampo seja a área cerebral mais sensível ao efeito neurotóxico do estresse, a exposição prolongada aos glicocorticoides pode danificar outras áreas, como o córtex pré-frontal, amplamente implicado na fisiopatologia do TDM. Achados de neuroimagem indicam que o córtex pré-frontal tem seu volume diminuído em pacientes deprimidos, provavelmente por atrofia neuronal (Price and Drevets, 2010). Além disso, estudos de neuroimagem funcional sugerem que a conectividade entre o hipocampo e o córtex pré-frontal também está desregulada na depressão (Duman and Aghajanian, 2012).

2.3. O modelo diátese-estresse e a importância dos estressores psicossociais

O modelo diátese-estresse (Monroe and Simons, 1991) parece útil na compreensão da suscetibilidade individual para o desenvolvimento de depressão independentemente da teoria fisiopatológica considerada para seu entendimento. A diátese consiste na vulnerabilidade particular do indivíduo para ser acometido por determinada doença. Quanto maior a diátese, menor a necessidade de fatores precipitantes (estresse) para que a doença ocorra. No caso do TDM, a ocorrência de um episódio depressivo aumenta a diátese para episódios futuros (Willner et al., 2013).

Entre as diáteses já identificadas para depressão estão: fatores genéticos (a herdabilidade varia de 31 a 42%) (Sullivan et al., 2000) e experiências precoces adversas, que vão desde contato emocional inadequado até traumas infantis graves. O trauma na infância é um fator de risco já bem estabelecido para transtornos mentais, incluindo o TDM (Widom et al., 2007). Estima-se que seja responsável por 26 a 32%

do risco para desenvolvimento de transtornos mentais na vida adulta (Green et al., 2010). O trauma na infância está associado a maior gravidade do TDM, maior taxa de tentativas de suicídio (Molnar et al., 2001), início mais precoce e maior número de recorrências do transtorno (Tunnard et al., 2014). Além disso, as consequências do trauma infantil já foram demonstradas sob o ponto de vista neurobiológico com a alteração de marcadores inflamatórios e neurotróficos (Coelho et al., 2014).

A interação de fatores genéticos com as experiências precoces parece, portanto, explicar grande parte da vulnerabilidade individual à depressão (Caspi et al., 2003). Os mecanismos pelos quais essa interação ocorre incluem não somente processos biológicos, como também construtos psicológicos e psicossociais que convertem experiências traumáticas transitórias em vulnerabilidades de longo prazo (Willner et al., 2013). O cuidado parental deficiente, por exemplo, leva a baixa autoestima e a instabilidade emocional (Avagianou and Zafiropoulou, 2008), o que pode diminuir a capacidade de estabelecer relações íntimas de qualidade (Schoenfelder et al., 2011) e, assim, diluir a qualidade do suporte social no futuro. Pode-se dizer que um dos pilares da teoria psicanalítica – a importância das experiências precoces na formação do indivíduo adulto – vem sendo amplamente confirmado pela ciência e pela neurociência. Já existem evidências neurobiológicas, por exemplo, de que redes neurais sobrepostas estão envolvidas na depressão e no estilo de apego inseguro em humanos (Galynker et al., 2012).

As características de personalidade, que são em parte herdadas e em parte reflexo das experiências precoces, também são consideradas diátese para TDM. Boa parte da influência dos fatores genéticos e dos eventos precoces traumáticos na depressão é mediada por um traço de personalidade, o neuroticismo (Kendler and Gardner, 2011). Episódios depressivos antes dos trinta anos estão associados à presença de neuroticismo, de transtornos de personalidade e à menor ocorrência de eventos de vida estressores anteriormente ao episódio, ao contrário de episódios de

início mais tardio, que se associam mais frequentemente a eventos estressores (Bukh et al., 2011).

Quanto aos estressores precipitantes, o papel dos eventos de vida no desencadeamento de episódios depressivos já foi amplamente comprovado (Kendler et al., 1993). Os estressores psicossociais podem ser das mais variadas naturezas: luto, separação conjugal, doença, mudança de condição socioeconômica, entre tantos outros. A presença de estressores crônicos, como pobreza, desemprego e desarmonia familiar também está associada a episódios depressivos (Willner et al., 2013). Caspi relatou interessante achado que ilustra a importância dos eventos de vida estressores e sua relação com a genética no desenvolvimento de episódios depressivos: indivíduos portadores do alelo curto do gene transportador da serotonina, associado a menor eficácia transcricional e, portanto, considerado indicador de risco, desenvolveram depressão somente quando expostos a eventos de vida estressores, enquanto indivíduos com o alelo protetor não desenvolveram depressão mesmo quando expostos a eventos estressores (Caspi et al., 2003). Além de demonstrar a importância dos eventos estressores como gatilho necessário ao desenvolvimento de depressão em indivíduos de risco, o estudo ainda tornou-se uma prova empírica da interação gene-ambiente vista em transtornos mentais.

Outro estudo realizado com amostra de gêmeos conferiu comprovação empírica do modelo diátese-estresse: a associação entre a gravidade do evento de vida estressor e o início do episódio depressivo foi mais forte em mulheres com baixo risco genético (irmão gêmeo sem histórico de depressão) do que nas mulheres com alto risco genético (irmão gêmeo com histórico de depressão). Isso significa que pessoas com maior risco genético – diátese mais forte – precisam de eventos de vida menores, que talvez nem fossem identificados como estressores, para desenvolver um episódio depressivo, enquanto pessoas com diátese depressiva fraca precisam de eventos muito graves para que sucumbam a um episódio depressivo (Kendler et al., 2001).

Como já dito, episódios depressivos aumentam a diátese para depressão: a cada novo episódio, a necessidade de estresse precipitante vai gradualmente reduzindo, até que o surgimento do episódio se torna “autônomo” – o já referido efeito *kindling*. Esse modelo prevê que, com a sucessão de episódios depressivos, o papel de estressores ambientais vá progressivamente diminuindo (Kendler et al., 2000).

2.4. O manejo dos estressores de vida - psicoterapias

Os seres humanos estão sujeitos a muitas adversidades, tanto externas quanto internas. Quer essas influências provenham do acaso, genética suscetível, ambiente desfavorável ou dos efeitos do envelhecimento, o sofrimento é inerente à condição humana, e o indivíduo deve aprender a lidar com ele. Nesse sentido, o médico pode ter papel importante ao ajudar o paciente a manejar melhor seu sofrimento. Ao aprender e aplicar os princípios do trabalho psicoterapêutico, o psiquiatra ajuda a aliviar a dor de seus pacientes e transfere a eles novas habilidades para enfrentar futuras adversidades (Nash, 2002). Ainda que busquemos definir técnicas psicoterápicas precisas que funcionem para transtornos específicos, a condição humana é tão única e as circunstâncias de vida tão variadas que a psicoterapia deve ser, ao menos em parte, talhada para o paciente (Nash, 2002). Quanto mais o psicoterapeuta dominar as variadas técnicas e teorias psicoterápicas, mais hábil ele será para flexibilizá-las, produzindo junto com o paciente uma experiência psicoterapêutica coerente e útil.

Existem diversos tipos de psicoterapia, com teorias e técnicas particulares, por vezes adaptadas para o tratamento de transtornos específicos. Apesar das dificuldades encontradas para realizar pesquisa empírica em psicoterapia, há inúmeras evidências de sua eficácia no manejo do TDM. As psicoterapias mais pesquisadas no TDM são a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a TIP, e ambas são recomendadas como tratamento de primeira linha por inúmeras diretrizes clínicas

(Cleare et al., 2015). Além delas, existem evidências de eficácia no manejo do TDM para terapia de ativação comportamental, terapia de solução de problemas, terapia suportiva não diretiva, terapia de autocontrole e terapia psicodinâmica breve (Cuijpers et al., 2011a).

A pesquisa em psicoterapia carrega algumas particularidades, como, a inexistência de psicoterapia placebo (visto que qualquer interação humana pode ter algum efeito psicológico) e a impossibilidade de cegamento. Dessa maneira, é difícil estabelecer prova de eficácia das psicoterapias de modo metodologicamente comparável às intervenções farmacológicas (ensaios clínicos duplo-cegos controlados por placebo) (Bauer et al., 2013). Além disso, o efeito inespecífico da interação humana encontrada em qualquer psicoterapia é terapeuticamente benéfico e pode ser aceito como parte da sua eficácia.

Inúmeros estudos avaliaram a eficácia das psicoterapias no tratamento do TDM, tanto em monoterapia quanto em associação com medicamento. Parece haver pequena diferença quando as técnicas psicoterápicas são comparadas entre si, com uma possível superioridade da TIP sobre as demais (Cuijpers et al., 2011a). Quando comparadas a condições controle, as psicoterapias apresentam benefício claro, com tamanho de efeito $d\text{-Cohen}=0,53$ (Cuijpers et al., 2011a). Em depressão leve a moderada, as psicoterapias têm eficácia semelhante aos fármacos antidepressivos (Casacalenda et al., 2002), e parece não haver benefício de adicionar antidepressivos ao tratamento. Já em depressão grave, as evidências indicam que o tratamento combinado (psicoterapia e medicamento) é superior à psicoterapia em monoterapia (Thase et al., 1997).

Em relação aos tratamentos combinados, metanálise avaliou a comparação entre tratamento combinado de psicoterapia mais medicamento versus medicamento em monoterapia em pacientes com depressão e encontrou benefício do tratamento combinado, embora com tamanho de efeito pequeno ($d\text{-Cohen}=0,31$) (Cuijpers et al., 2009a). De maneira similar, ensaio clínico pragmático publicado em 2014 encontrou

benefício de tratamento combinado de medicamento com terapia cognitiva sobre medicamento isolado, mas o efeito foi limitado a pacientes com depressão grave e não crônica (Hollon et al., 2014).

Em relação à comparação de psicoterapia versus tratamento combinado de psicoterapia mais medicamento, outra metanálise encontrou superioridade do tratamento combinado, com tamanho de efeito também pequeno ($d\text{-Cohen}=0,35$) (Cuijpers et al., 2009b). O benefício dos tratamentos combinados parece ser mais evidente em pacientes com quadros crônicos, graves e recorrentes (Jindal and Thase, 2003). Além do benefício na recuperação sintomática, o tratamento combinado de psicoterapia mais medicamento foi associado a maior aceitabilidade e adesão pelo paciente (de Jonghe et al., 2001).

2.4.1. Psicoterapia interpessoal

A TIP foi desenvolvida em 1984 por Gerald Klerman e Myrna Weissman para o atendimento de pacientes deprimidos, tendo sido criada com base na escola de pensamento interpessoal – fundada por Adolf Meyer e Harry Sullivan, que vincula o transtorno psiquiátrico às experiências sociais e interpessoais do paciente, tendo como unidade de observação as pessoas e seus relacionamentos – e nos trabalhos de Freud sobre luto, bem como na teoria do apego, de Bowlby (Weissman, 2000a). A ideia que a fundamenta é bastante simples: síndromes psiquiátricas, embora tenham múltiplas causas, usualmente ocorrem em um contexto interpessoal e social. Na TIP, o paciente aprende a: 1) entender a relação entre seus sintomas e seus problemas interpessoais atuais e 2) encontrar formas de lidar com esses problemas e com seus sintomas depressivos (Weissman, 2000a). Trata-se, portanto, de uma terapia breve que trabalha a relação entre os sintomas de humor e o contexto interpessoal do paciente, enfatizando a importância dos eventos de vida estressores na fisiopatologia da depressão.

O modelo teórico da TIP não é apenas a base de uma psicoterapia para depressão, mas também um modelo útil para a compreensão e condução do tratamento do paciente deprimido que busca ajuda. Esse modelo tem alguns conceitos básicos: 1) a depressão é entendida como uma condição clínica que traz limitações ao paciente e que tem um tratamento definido, sendo, assim, inserida no modelo médico; 2) a depressão é um fenômeno complexo e multideterminado, com causas genéticas, bioquímicas, desenvolvimentais e ambientais; dessa forma, a abordagem terapêutica preferida é a pluralística, que aceita a combinação de múltiplas modalidades de tratamento a fim de melhorar o prognóstico do paciente; 3) a depressão ocorre em um contexto interpessoal e seu início, resposta ao tratamento e prognóstico são influenciados pelas relações interpessoais do paciente (Weissmann et al., 2009).

A TIP utiliza a conexão entre os fenômenos interpessoais atuais e os sintomas depressivos como foco de tratamento, auxiliando o paciente a identificar seus conflitos e a manejá-los de maneira mais adaptativa. Para atingir seus objetivos terapêuticos, a TIP trabalha com quatro áreas-problema: luto, disputa interpessoal, mudança de papel e déficit interpessoal. Durante as sessões de avaliação, o terapeuta define, em conjunto com o paciente, qual dessas áreas-problema está relacionada ao episódio depressivo. A partir de então, ela será o foco do tratamento. O alvo da TIP é reduzir os sintomas da depressão, ajudando o paciente a lidar de outras maneiras com as pessoas e situações de vida associadas ao seu desencadeamento (Weissman, 2000a).

O terapeuta de TIP procura estabelecer uma relação positiva com o paciente, podendo comunicar-se de forma calorosa, sendo otimista e oferecendo apoio emocional. Ele procura fomentar as expectativas positivas do paciente em relação à terapia, acreditando que os problemas do paciente são transitórios e que serão resolvidos uma vez que a depressão for tratada. Nesse sentido, diz-se que o terapeuta é um aliado do paciente e ajuda o mesmo a conectar sentimentos com os comportamentos interpessoais, alertando-o para não sair do foco acordado por ambos, com objetivo de encontrar novas saídas para seus problemas. A TIP reconhece a

importância da personalidade e das experiências precoces no desenvolvimento da depressão, mas não se propõe a abordá-las. Em função da sua curta duração e da baixa intensidade psicoterápica, a TIP não tem a expectativa de impactar significativamente a estrutura de personalidade do indivíduo. Ainda assim, as habilidades adquiridas com a TIP podem ajudar o paciente a superar dificuldades ligadas a sua personalidade (Weissman, 2000a).

A terapia é composta de 12 a 16 sessões e dividida em fases. Na fase inicial, faz-se a avaliação diagnóstica e determina-se o contexto interpessoal do paciente, buscando o foco a ser trabalhado. Nessa fase, é importante educar o paciente em relação à depressão e seu tratamento. Além disso, deve-se orientar o paciente acerca das limitações trazidas pela depressão – algo que se convencionou chamar de “atribuição do papel de doente” –, com o intuito de aliviar a culpa pela incapacitação, mas ao mesmo tempo reforçando a característica transitória do papel que se espera poder ser abandonado a partir da melhora dos sintomas obtida com o tratamento.

Na fase intermediária, trabalha-se a área-problema definida, identificando padrões de resposta mal adaptativos e buscando novas formas de enfrentamento dos problemas. Cada área-problema é manejada de maneira particular. No caso do luto, o terapeuta facilita o trabalho de elaboração da perda, ajudando o paciente a tolerar seus sentimentos dolorosos. A aceitação desses sentimentos ajuda a abrandá-los. É importante reconhecer, falar abertamente e explorar todos os sentimentos que o paciente tenha em relação à pessoa falecida (o que é especialmente importante quando há sentimentos ambivalentes), permitindo a catarse. É comum o paciente sentir culpa com a possibilidade de restabelecimento, encarando a melhora como uma traição. Gradualmente, o terapeuta ajuda o paciente a encontrar novas atividades e novas relações. À medida que a terapia progride, é comum que o tema das sessões evolua da discussão sobre os sentimentos em relação à pessoa perdida para os esforços com vistas ao estabelecimento de novos vínculos (Weissmann et al., 2009).

No caso da disputa interpessoal, o terapeuta ajuda o paciente a explorar a relação e a natureza da disputa, identificando alternativas para resolvê-la. Nesses casos, comumente o paciente e a pessoa envolvida têm expectativas diferentes acerca da relação e não existe comunicação clara a respeito dessas expectativas. As relações se enquadram em um dos seguintes estágios: (1) renegociação, quando ambas as partes estão discutindo suas diferenças; (2) impasse, quando a discussão entre ambas as partes cessou e existem emoções guardadas e ressentimentos; e (3) dissolução, quando a relação se encaminha para o fim, em razão da não solução dos conflitos. Na renegociação, o terapeuta ajuda o paciente a encontrar novas formas de comunicação de modo a encontrar uma solução para o problema; no impasse, o terapeuta ajuda o paciente a expor os conflitos para posteriormente ajudar na sua solução; por último, na dissolução, o terapeuta ajuda o paciente a enfrentar o término da relação – nesse caso, o foco da TIP pode mudar para mudança de papel (Weissman, 2000a).

No caso da mudança de papel, o objetivo do tratamento é entender o que essa mudança significa para o paciente, de modo a compreender o porquê de estar sendo tão penosa. Mesmo mudanças positivas podem ser dolorosas para algumas pessoas. Nas sessões, o paciente é ajudado a lidar com a transição, identificando seus aspectos positivos e encontrando formas de lidar com os negativos. Deve-se trabalhar a dor pela perda do antigo papel, as expectativas do paciente em relação a ele e o quanto o paciente se sente capaz de corresponder a essas expectativas (Weissman, 2000a).

No caso do déficit interpessoal, o objetivo é reduzir o isolamento social e encorajar a formação de novas relações através da revisão das relações prévias, explorar padrões repetitivos de relacionamento, conectar sintomas depressivos ao isolamento social e investigar possíveis sentimentos negativos para com o terapeuta e procurar paralelos com outras relações. Os pacientes com déficit interpessoal podem ter resultados mais pobres do que os pacientes identificados nas outras áreas-problema (Weissman, 2000a).

Na fase final, se consolidam os ganhos obtidos com a psicoterapia ajudando o paciente a reconhecer seus progressos, fortalecendo seu senso de independência e competência. Além disso, ajuda-se o paciente a desenvolver a capacidade de identificar e lidar com sintomas depressivos que por ventura venham a surgir. É importante também que os sentimentos em relação ao final da terapia sejam conversados. Caso o paciente não tenha respondido ao tratamento, discutem-se as outras opções terapêuticas, como o início ou a troca de medicação ou ainda outra modalidade de terapia. Nesse caso, é importante deixar claro que o paciente não é responsável pela não melhora, atribuindo-a a uma falha do método (Weissman, 2000a).

2.4.1.1. Evidências de eficácia

Existem inúmeros estudos avaliando a eficácia da TIP no tratamento do TDM. O primeiro deles foi publicado por DiMascio em 1979 (DiMascio et al., 1979). Nesse estudo, foram comparados, ao longo de 16 semanas, a combinação de TIP e amitriptilina, ambos os tratamentos em monoterapia e um tratamento controle em 81 pacientes em episódio agudo de depressão. O estudo mostrou que tanto TIP como amitriptilina isoladamente foram superiores à condição controle e que a combinação foi superior às monoterapias. A medicação atuou mais precocemente sobre os sintomas neurovegetativos, enquanto a psicoterapia atuou mais tardiamente no humor, na capacidade para trabalho e na ideação suicida. Após um ano de seguimento, a maioria dos pacientes sustentou a melhora sintomática e aqueles que receberam TIP demonstraram melhor funcionamento social (Weissman et al., 1981).

Em 1989, Elkin e colaboradores publicaram estudo conduzido pelo NIMH, o Depression Collaborative Research Program (Elkin et al., 1989). Tratava-se de um ensaio clínico randomizado com 250 pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior, os quais foram divididos em quatro grupos de tratamento: TIP, TCC, imipramina associada a manejo clínico e placebo associado a manejo clínico. Como resultado, os autores encontraram que os tratamentos – inclusive placebo associado a

manejo clínico – foram igualmente efetivos. Quando os pacientes foram estratificados por gravidade, nos mais graves houve diferença de benefício entre os tratamentos, com a imipramina associada a manejo clínico mostrando-se mais eficaz, seguida pela TIP e pela TCC (que não demonstrou diferença estatisticamente significativa quando comparada a placebo associado a manejo clínico).

Após esses estudos iniciais, inúmeros outros comprovaram a eficácia da TIP no tratamento agudo e de manutenção da depressão. Em 2007, Luty e colaboradores (Luty et al., 2007) conduziram ensaio clínico randomizado que comparou TIP e TCC em 177 pacientes com depressão. Ambas as terapias foram igualmente efetivas no tratamento da depressão, alcançando em média 55% de melhora nos sintomas depressivos. Ao avaliar o subgrupo de pacientes mais graves, os autores encontraram superioridade da TCC em um dos desfechos secundários (porcentagem de melhora pela HDRS), mas nos demais desfechos não houve diferença.

Estudo publicado em 2010 por Murray e colaboradores (Murray et al., 2010) mostrou que, em pacientes com depressão resistente, o tratamento combinado de medicação, TIP em grupo e terapia ocupacional foi superior ao tratamento usual apenas com medicação, demonstrando a importância de estratégias mais complexas no manejo da depressão de difícil tratamento, bem como o papel da TIP no tratamento adjuvante.

Quanto a dados brasileiros, em 2001, de Mello e colaboradores (de Mello et al., 2001) conduziram ensaio clínico randomizado que comparou duas estratégias de tratamento em 30 pacientes deprimidos: TIP associada a moclobemida e moclobemida associada a manejo clínico. Ambas as estratégias foram igualmente eficazes, com tendência de superioridade da estratégia que incluía TIP. Os autores ressaltaram que o número limitado da amostra pode ter contribuído para não ter-se encontrado diferença de eficácia entre os grupos.

Em pacientes distímicos, a TIP foi testada em ensaio clínico randomizado que comparou TIP, sertralina e a combinação de ambos os tratamentos. Os pacientes

tinham diagnóstico de distímia com ou sem depressão atual. A TIP sozinha teve pior desempenho e a TIP em combinação à sertralina foi igual à monoterapia com sertralina. No entanto, em seguimento de dois anos, o tratamento combinado mostrou-se mais custo-efetivo, visto que os pacientes desse grupo tiveram menos gastos em serviços de saúde (Browne et al., 2002).

Outro ensaio clínico comparou TIP *versus* sertralina *versus* a combinação de ambas *versus* psicoterapia breve de apoio em pacientes distímicos sem depressão atual. Os grupos que receberam sertralina foram superiores aos demais, não havendo diferença entre a combinação de TIP e sertralina *versus* sertralina em monoterapia (Markowitz et al., 2005). Esses dados sugerem não haver benefício da TIP em pacientes com distímia em relação ao uso de um antidepressivo.

Em 2011, Cuijpers e colaboradores (Cuijpers et al., 2011b) publicaram metanálise avaliando os estudos de TIP como tratamento de depressão. Os autores partiram de 10.487 estudos e chegaram em 38 que foram incluídos na revisão, totalizando 4356 pacientes. Os critérios de inclusão foram: ensaio clínico randomizado controlado com pacientes adultos ou adolescentes com depressão unipolar ou nível elevado de sintoma depressivo. Os estudos foram divididos em quatro grupos: comparação com tratamento usual ou nenhum tratamento, comparação com outras psicoterapias, comparação com farmacoterapia e comparação de tratamento combinado (TIP associada a medicação *versus* medicação sozinha). Quando comparada a nenhum tratamento ou tratamento usual, a TIP foi superior, demonstrando um tamanho de efeito (d de Cohen) de 0,63. A comparação entre a TIP e outras psicoterapias não mostrou diferença estatisticamente significativa. Quando comparada a farmacoterapia, a TIP mostrou resultado inferior. A análise dos estudos que compararam farmacoterapia com tratamento combinado (farmacoterapia associada a TIP) não mostrou diferença estatisticamente significativa, embora tenha havido tendência à superioridade da combinação, com tamanho de efeito (d de Cohen)

de 0,16. Como tratamento de manutenção, a combinação de TIP e farmacoterapia foi superior a farmacoterapia isolada na prevenção de recaídas.

3. Referências

- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 1987. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R, 3rd ed., rev. ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Avagianou, P.-A., Zafiropoulou, M., 2008. Parental bonding and depression: personality as a mediating factor. *Int. J. Adolesc. Med. Health* 20, 261–269.
- Aydemir, O., Deveci, A., Taneli, F., 2005. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 261–265. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.11.009
- Bath, K.G., Jing, D.Q., Dincheva, I., Neeb, C.C., Pattwell, S.S., Chao, M.V., Lee, F.S., Ninan, I., 2012. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 1297–1304. doi:10.1038/npp.2011.318
- Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., Pilhatsch, M., 2014. Role of Lithium Augmentation in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs* 28, 331–342. doi:10.1007/s40263-014-0152-8
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P.C., Angst, J., Möller, H.-J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders, 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 14, 334–385. doi:10.3109/15622975.2013.804195
- Belzung, C., Billette de Villemeur, E., 2010. The design of new antidepressants: can formal models help? A first attempt using a model of the hippocampal control over the HPA-axis based on a review from the literature. *Behav. Pharmacol.* 21, 677–689. doi:10.1097/FBP.0b013e328340d630
- Besedovsky, H.O., del Rey, A., 1996. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.* 17, 64–102. doi:10.1210/edrv-17-1-64
- Browne, G., Steiner, M., Roberts, J., Gafni, A., Byrne, C., Dunn, E., Bell, B., Mills, M., Chalklin, L., Wallik, D., Kraemer, J., 2002. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J. Affect. Disord.* 68, 317–330.
- Bukh, J.D., Bock, C., Vinberg, M., Gether, U., Kessing, L.V., 2011. Differences between early and late onset adult depression. *Clin. Pr. Epidemiol. Ment. Heal. CP EMH* 7, 140–147. doi:10.2174/1745017901107010140
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M., 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 161, 598–607.
- Casacalenda, N., Perry, J.C., Looper, K., 2002. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am. J. Psychiatry* 159, 1354–1360.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 386–389. doi:10.1126/science.1083968
- Castrén, E., Rantamäki, T., 2010. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev. Neurobiol.* 70, 289–297. doi:10.1002/dneu.20758

- Chen, B., Dowlathshahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Young, L.T., 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol. Psychiatry* 50, 260–265.
- Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., Dickens, C., Ferrier, I., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., Uher, R., the members of the Consensus Meeting, 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 29, 459–525. doi:10.1177/0269881115581093
- Coelho, R., Viola, T.W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., Grassi-Oliveira, R., 2014. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 180–192. doi:10.1111/acps.12217
- Cole, J., Toga, A.W., Hojatkashani, C., Thompson, P., Costafreda, S.G., Cleare, A.J., Williams, S.C.R., Bullmore, E.T., Scott, J.L., Mitterschiffthaler, M.T., Walsh, N.D., Donaldson, C., Mirza, M., Marquand, A., Nosarti, C., McGuffin, P., Fu, C.H.Y., 2010. Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 126, 272–277. doi:10.1016/j.jad.2010.03.004
- Cuijpers, P., Andersson, G., Donker, T., van Straten, A., 2011a. Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord. J. Psychiatry* 65, 354–364. doi:10.3109/08039488.2011.596570
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S.D., Andersson, G., 2009a. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1219–1229. doi:10.4088/JCP.09r05021
- Cuijpers, P., Geraedts, A.S., van Oppen, P., Andersson, G., Markowitz, J.C., van Straten, A., 2011b. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 168, 581–592. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101411
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S.D., van Straten, A., 2014. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 159, 118–126. doi:10.1016/j.jad.2014.02.026
- Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L., Andersson, G., 2009b. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress. Anxiety* 26, 279–288. doi:10.1002/da.20519
- Dantzer, R., Kelley, K.W., 2007. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain. Behav. Immun.* 21, 153–160. doi:10.1016/j.bbi.2006.09.006
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W., 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 46–56. doi:10.1038/nrn2297
- De Jonghe, F., Kool, S., van Aalst, G., Dekker, J., Peen, J., 2001. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J. Affect. Disord.* 64, 217–229.
- De Mello, M.F., Myczkowisk, L.M., Menezes, P.R., 2001. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. *J. Psychother. Pract. Res.* 10, 117–123.
- Dean, B., 2011. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 997–1012. doi:10.1017/S1461145710001410
- DiMascio, A., Weissman, M.M., Prusoff, B.A., Neu, C., Zwilling, M., Klerman, G.L., 1979. Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 1450–1456.

- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Duman, R.S., Aghajanian, G.K., 2012. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science* 338, 68–72. doi:10.1126/science.1222939
- Duman, R.S., Heninger, G.R., Nestler, E.J., 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 597–606.
- Duvarci, S., Paré, D., 2007. Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 4482–4491. doi:10.1523/JNEUROSCI.0680-07.2007
- Eisch, A.J., Bolaños, C.A., de Wit, J., Simonak, R.D., Pudiak, C.M., Barrot, M., Verhaagen, J., Nestler, E.J., 2003. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol. Psychiatry* 54, 994–1005.
- Elkin, I., Shea, M.T., Watkins, J.T., Imber, S.D., Sotsky, S.M., Collins, J.F., Glass, D.R., Pilkonis, P.A., Leber, W.R., Docherty, J.P., 1989. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 971–982; discussion 983.
- Fava, M., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., McGrath, P.J., Thase, M.E., Warden, D., Biggs, M., Luther, J.F., Niederehe, G., Ritz, L., Trivedi, M.H., 2006. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1161–1172. doi:10.1176/appi.ajp.163.7.1161
- Fawcett, J., 2014. Reply to Dr. Gordon Parker's critique of DSM-5 mood disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 413–414. doi:10.1111/acps.12256
- Felger, J.C., Alagbe, O., Hu, F., Mook, D., Freeman, A.A., Sanchez, M.M., Kalin, N.H., Ratti, E., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., 2007. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biol. Psychiatry* 62, 1324–1333. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.026
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Flaxman, A.D., Patten, S.B., Vos, T., Whiteford, H.A., 2013a. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS ONE* 8, e69637. doi:10.1371/journal.pone.0069637
- Ferrari, A.J., Charlson, F.J., Norman, R.E., Patten, S.B., Freedman, G., Murray, C.J.L., Vos, T., Whiteford, H.A., 2013b. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 10, e1001547. doi:10.1371/journal.pmed.1001547
- First, M.B., 2014. Preserving the clinician-researcher interface in the age of RDoC: the continuing need for DSM-5/ICD-11 characterization of study populations. *World Psychiatry* 13, 53–54. doi:10.1002/wps.20107
- Fleck, M.P., Horwath, E., 2005. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* 56, 1005–1011. doi:10.1176/appi.ps.56.8.1005
- Frances, A.J., Nardo, J.M., 2013. ICD-11 should not repeat the mistakes made by DSM-5. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 203, 1–2. doi:10.1192/bjp.bp.113.127647
- Frenois, F., Moreau, M., O'Connor, J., Lawson, M., Micon, C., Lestage, J., Kelley, K.W., Dantzer, R., Castanon, N., 2007. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology* 32, 516–531. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.03.005
- Friebe, A., Volk, H.-D., 2008. Stability of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and interleukin 8 in blood samples of patients with systemic immune activation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 132, 1802–1806. doi:10.1043/1543-2165-132.11.1802

- Frodl, T., Jäger, M., Smajstrlova, I., Born, C., Bottlender, R., Palladino, T., Reiser, M., Möller, H.-J., Meisenzahl, E.M., 2008. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 33, 423–430.
- Galynker, I.I., Yaseen, Z.S., Katz, C., Zhang, X., Jennings-Donovan, G., Dashnaw, S., Hirsch, J., Mayberg, H., Cohen, L.J., Winston, A., 2012. Distinct but overlapping neural networks subserve depression and insecure attachment. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 7, 896–908. doi:10.1093/scan/nsr074
- Gardner, A., Boles, R.G., 2011. Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 730–743. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.030
- Gass, P., Hellweg, R., 2010. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker for affective disorders? *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 13, 1–4. doi:10.1017/S1461145709991039
- Ghaemi, S.N., 2014. DSM-5 and the miracle that never happens. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 410–412. doi:10.1111/acps.12263
- Green, J.G., McLaughlin, K.A., Berglund, P.A., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2010. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 113–123. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.186
- Greenberg, P.E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C.T., Kessler, R.C., 2015. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J. Clin. Psychiatry* 76, 155–162. doi:10.4088/JCP.14m09298
- Hart, B.L., 1988. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 12, 123–137.
- Herting, G., Axelrod, J., Whitby, L.G., 1961. Effect of drugs on the uptake and metabolism of H₃-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134, 146–153.
- Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Fawcett, J., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Zajecka, J., Young, P.R., Gallop, R., 2014. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71, 1157–1164. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1054
- Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171–186. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Huerta, M.G., Nadler, J.L., 2002. Role of inflammatory pathways in the development and cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2, 396–402.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K., Sanislow, C., Wang, P., 2010. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am. J. Psychiatry* 167, 748–751. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091379
- Insel, T.R., 2013. Transforming diagnosis. My Blog - Tom Insel MD.
- Jindal, R.D., Thase, M.E., 2003. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* 54, 1484–1490. doi:10.1176/appi.ps.54.11.1484
- Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., Aubry, J.-M., 2002. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 109, 143–148.
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N., La Harpe, R., 2005. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem

- diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 136, 29–37. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.12.020
- Karpova, N.N., Pickenhagen, A., Lindholm, J., Tiraboschi, E., Kuleskaya, N., Agústsdóttir, A., Antila, H., Popova, D., Akamine, Y., Bahi, A., Sullivan, R., Hen, R., Drew, L.J., Castrén, E., 2011. Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science* 334, 1731–1734. doi:10.1126/science.1214592
- Kendler, K.S., 2009. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol. Med.* 39, 1935. doi:10.1017/S0033291709005753
- Kendler, K.S., 2008. Explanatory models for psychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 165, 695–702. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07071061
- Kendler, K.S., First, M.B., 2010. Alternative futures for the DSM revision process: iteration v. paradigm shift. *Br. J. Psychiatry* 197, 263–265. doi:10.1192/bjp.bp.109.076794
- Kendler, K.S., Gardner, C.O., 2011. A longitudinal etiologic model for symptoms of anxiety and depression in women. *Psychol. Med.* 41, 2035–2045. doi:10.1017/S0033291711000225
- Kendler, K.S., Kessler, R.C., Neale, M.C., Heath, A.C., Eaves, L.J., 1993. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am. J. Psychiatry* 150, 1139–1148.
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., Gardner, C.O., 2001. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* 158, 582–586.
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., Gardner, C.O., 2000. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1243–1251.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., 2003. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- Kiecolt-Glaser, J.K., Loving, T.J., Stowell, J.R., Malarkey, W.B., Lemeshow, S., Dickinson, S.L., Glaser, R., 2005. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1377–1384. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1377
- Krishnan, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902. doi:10.1038/nature07455
- Kupfer, D.J., First, M.B., Regier, D.A. (Eds.), 2002. A research agenda for DSM-V, 1st ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Lapin, I.P., Oxenkrug, G.F., 1969. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1, 132–136.
- Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S., 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959–964. doi:10.1126/science.1190287
- Liu, R.-J., Lee, F.S., Li, X.-Y., Bambico, F., Duman, R.S., Aghajanian, G.K., 2012. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry* 71, 996–1005. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.030
- López-León, S., Janssens, A.C.J.W., González-Zuloeta Ladd, A.M., Del-Favero, J., Claes, S.J., Oostra, B.A., van Duijn, C.M., 2008. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 13, 772–785. doi:10.1038/sj.mp.4002088
- Luty, S.E., Carter, J.D., McKENZIE, J.M., Rae, A.M., Frampton, C.M.A., Mulder, R.T., Joyce, P.R., 2007. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy

- and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br. J. Psychiatry* 190, 496–502. doi:10.1192/bjp.bp.106.024729
- Maj, M., 2014. DSM-5, ICD-11 and “pathologization of normal conditions”. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 48, 193–194. doi:10.1177/0004867413518825
- Markowitz, J.C., 2008. When should psychotherapy be the treatment of choice for major depressive disorder? *Curr. Psychiatry Rep.* 10, 452–457.
- Markowitz, J.C., Kocsis, J.H., Bleiberg, K.L., Christos, P.J., Sacks, M., 2005. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for “pure” dysthymic patients. *J. Affect. Disord.* 89, 167–175. doi:10.1016/j.jad.2005.10.001
- McEwen, B.S., 2007. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- Meyer, J.H., 2012. Neuroimaging markers of cellular function in major depressive disorder: implications for therapeutics, personalized medicine, and prevention. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91, 201–214. doi:10.1038/clpt.2011.285
- Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol. Psychiatry* 65, 732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Molendijk, M.L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. a. A., Penninx, B.W.J.H., Elzinga, B.M., 2014. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol. Psychiatry* 19, 791–800. doi:10.1038/mp.2013.105
- Molnar, B.E., Berkman, L.F., Buka, S.L., 2001. Psychopathology, childhood sexual abuse and other childhood adversities: relative links to subsequent suicidal behaviour in the US. *Psychol. Med.* 31, 965–977.
- Monroe, S.M., Simons, A.D., 1991. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol. Bull.* 110, 406–425.
- Murray, G., Michalak, E.E., Axler, A., Yaxley, D., Hayashi, B., Westrin, A., Ogrodniczuk, J.S., Tam, E.M., Yatham, L.N., Lam, R.W., 2010. Relief of chronic or resistant depression (Re-ChORD): a pragmatic, randomized, open-treatment trial of an integrative program intervention for chronic depression. *J. Affect. Disord.* 123, 243–248. doi:10.1016/j.jad.2009.10.015
- Nash, J., 2002. Princípios gerais do manejo psicoterapêutico, in: *Psiquiatria Diagnóstico e Tratamento*. Artmed, Porto Alegre, pp. 132–142.
- Nemeroff, C.B., Weinberger, D., Rutter, M., MacMillan, H.L., Bryant, R.A., Wessely, S., Stein, D.J., Pariente, C.M., Seemüller, F., Berk, M., Malhi, G.S., Preisig, M., Brüne, M., Lysaker, P., 2013. DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions. *BMC Med.* 11, 202. doi:10.1186/1741-7015-11-202
- Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., McGrath, P.J., Alpert, J.E., Warden, D., Luther, J.F., Nederehe, G., Lebowitz, B., Shores-Wilson, K., Rush, A.J., 2006. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1519–1530; quiz 1665. doi:10.1176/appi.ajp.163.9.1519
- O'Brien, S.M., Fitzgerald, P., Scully, P., Landers, A., Scott, L.V., Dinan, T.G., 2007. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation* 14, 84–90. doi:10.1159/000107423
- Parker, G., 2014. The DSM-5 classification of mood disorders: some fallacies and fault lines. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 404–409. doi:10.1111/acps.12253
- Parker, G., Brotchie, H., 2009. [Major depression invites major concerns]. *Rev. Bras. Psiquiatr. São Paulo Braz.* 1999 31 Suppl 1, S3–6.
- Price, J.L., Drevets, W.C., 2010. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 192–216. doi:10.1038/npp.2009.104

- Regier, D.A., Narrow, W.E., Clarke, D.E., Kraemer, H.C., Kuramoto, S.J., Kuhl, E.A., Kupfer, D.J., 2013. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am. J. Psychiatry* 170, 59–70. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070999
- Regier, D.A., Narrow, W.E., Kuhl, E.A., Kupfer, D.J., 2009. The conceptual development of DSM-V. *Am. J. Psychiatry* 166, 645–650. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020279
- Ruhé, H.G., Mason, N.S., Schene, A.H., 2007. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry* 12, 331–359. doi:10.1038/sj.mp.4001949
- Rush, A.J., Thase, M.E., Dubé, S., 2003. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 743–753. doi:10.1016/S0006-3223(03)00088-X
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Stewart, J.W., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Ritz, L., Biggs, M.M., Warden, D., Luther, J.F., Shores-Wilson, K., Niederehe, G., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* 354, 1231–1242. doi:10.1056/NEJMoa052963
- Ryan, S., Taylor, C.T., McNicholas, W.T., 2005. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 112, 2660–2667. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746
- Samuels, B.A., Hen, R., 2011. Neurogenesis and affective disorders. *Eur. J. Neurosci.* 33, 1152–1159. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07614.x
- Schildkraut, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509–522.
- Schoenfelder, E.N., Sandler, I.N., Wolchik, S., MacKinnon, D., 2011. Quality of social relationships and the development of depression in parentally-bereaved youth. *J. Youth Adolesc.* 40, 85–96. doi:10.1007/s10964-009-9503-z
- Schröcksnadel, K., Wirleitner, B., Winkler, C., Fuchs, D., 2006. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 364, 82–90. doi:10.1016/j.cca.2005.06.013
- Slotkin, T.A., Seidler, F.J., Ritchie, J.C., 1998. Effects of aging and glucocorticoid treatment on monoamine oxidase subtypes in rat cerebral cortex: therapeutic implications. *Brain Res. Bull.* 47, 345–348.
- Smith, R.S., 1991. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses* 35, 298–306.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 157, 1552–1562.
- Teche, S.P., Nuernberg, G.L., Sordi, A.O., de Souza, L.H., Remy, L., Ceresér, K.M.M., Rocha, N.S., 2013. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatr. Q.* 84, 485–497. doi:10.1007/s11126-013-9261-7
- Thase, M.E., 2000. Treatment of severe depression. *J. Clin. Psychiatry* 61 Suppl 1, 17–25.
- Thase, M.E., Friedman, E.S., Biggs, M.M., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Luther, J.F., Fava, M., Nierenberg, A.A., McGrath, P.J., Warden, D., Niederehe, G., Hollon, S.D., Rush, A.J., 2007. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 164, 739–752. doi:10.1176/ajp.2007.164.5.739
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., Reynolds, C.F., Pilskonis, P.A., Hurley, K., Grochocinski, V., Kupfer, D.J., 1997. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 1009–1015.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K.,

- Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Trivedi, R.B., Nieuwsma, J.A., Williams, J.W., 2011. Examination of the Utility of Psychotherapy for Patients with Treatment Resistant Depression: A Systematic Review. *J. Gen. Intern. Med.* 26, 643–650. doi:10.1007/s11606-010-1608-2
- Tunnard, C., Rane, L.J., Wooderson, S.C., Markopoulou, K., Poon, L., Fekadu, A., Juruena, M., Cleare, A.J., 2014. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 152-154, 122–130. doi:10.1016/j.jad.2013.06.037
- UK ECT Review Group, 2003. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799–808. doi:10.1016/S0140-6736(03)12705-5
- Videbech, P., Ravnkilde, B., 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am. J. Psychiatry* 161, 1957–1966. doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957
- Wang, P.S., Lane, M., Olfson, M., Pincus, H.A., Wells, K.B., Kessler, R.C., 2005. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 629–640. doi:10.1001/archpsyc.62.6.629
- Weissman, M.M., 2000. Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy, Basic behavioral science. Basic Books, New York.
- Weissman, M.M., Klerman, G.L., Prusoff, B.A., Sholomskas, D., Padian, N., 1981. Depressed outpatients. Results one year after treatment with drugs and/or interpersonal psychotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 51–55.
- Weissmann, M.M., Markowitz, J.C., Klerman, G.L., 2009. Psicoterapia Interpessoal - Guia Prático do Terapeuta. Artmed, Porto Alegre.
- Wellen, K.E., Hotamisligil, G.S., 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1785–1788. doi:10.1172/JCI20514
- Widom, C.S., DuMont, K., Czaja, S.J., 2007. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 49–56. doi:10.1001/archpsyc.64.1.49
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., Belzung, C., 2013. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2331–2371. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
- Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 856–864. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856

4. Justificativa

A TDM é um transtorno altamente prevalente e incapacitante, estando entre os principais problemas de saúde pública no mundo. Diversas formas de tratamento estão disponíveis, mas as taxas de remissão estão estagnadas em um nível insatisfatório. A realidade é semelhante no campo da compreensão da fisiopatologia do transtorno. Avanços importantes ocorreram nas últimas décadas, mas estamos distantes de conhecer em detalhes os processos patológicos responsáveis pelo desenvolvimento da TDM. Elucidar a heterogeneidade biológica do TDM é um passo importante para melhorar nossos sistemas diagnósticos e, no futuro, avançar do ponto de vista terapêutico. Os pacientes com DRT representam um grupo ainda mais desafiador e oneroso entre os portadores do transtorno. Assim, testar as alternativas terapêuticas disponíveis para o TDM em pacientes com DRT é essencial para melhor orientar o manejo desses pacientes.

5. Objetivos

5.1. Objetivos gerais

5.1.1. Avaliar a heterogeneidade biológica das depressões de difícil tratamento procurando classificar os pacientes de acordo com parâmetros biológicos;

5.1.2. Avaliar a adição de uma estratégia psicoterápica ao tratamento medicamentoso usual nos pacientes com depressão resistente a tratamento.

5.2. Objetivos específicos

5.2.1. Referentes ao objetivo geral 1

5.2.1.1. Classificar os pacientes de acordo com os seguintes marcadores: BDNF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN, TNF- α e TBARS (artigo 1);

5.2.1.2. Submeter a classificação supracitada ao escrutínio dos seguintes validadores: trauma infantil, trauma atual e dimensões de sintomas depressivos (artigo 1).

5.2.2. Referentes ao objetivo geral 2

5.2.2.1. Avaliar a resposta à adição de TIP ao tratamento medicamentoso usual de pacientes com DTR em relação aos seguintes parâmetros:

- Sintomas depressivos de acordo com a HDRS e a BDI como variáveis contínuas (artigo 2);
- Qualidade vida de acordo com o WHOQOL-B como variável contínua (artigo 2);
- Impressão clínica global de acordo com a CGI como variável - contínua (artigo 2);

- Remissão e resposta a tratamento de acordo com a HDRS
como variável categórica (artigo 2);

6. Considerações éticas

Todos os participantes dos estudos realizados concordaram com sua participação e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão na coleta de dados. A todos os pacientes foi assegurado que o aceite ou a recusa em participar dos estudos não teria nenhuma implicação na assistência dos mesmos no PROTHUM-HCPA.

Os dados utilizados nessa tese são provenientes de dois projetos de pesquisa, ambos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projetos 09/176 e 12/0288)

7. Artigos

7.1. Artigo 1

Submetido para publicação no periódico Acta Psychiatrica Scandinavica

Biomarker-based classification of major depression: Investigating symptomatic and etiological validators

Running title: Biomarker-based classification of major depression

List of Authors:

Livia Hartmann Souza. M.D.

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Giovanni Abrahão Salum. M.D., Ph.D.

Anxiety Disorders Outpatient Program for Children and Adolescents, PROTAIA, UFRGS/ HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil; National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents (INPD/ CNPq), Brazil.

Marco Antonio Caldieraro. M.D., M.S.

PROTHUM, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Edgar A Vares. M.D.

PROTHUM, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Lucas Spanemberg. M.D., Ph.D.

PROTHUM, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil; Department of Psychiatry, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Felipe R Becker.

PROTHUM, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Bianca Wollenhaupt- Aguiar. M.S.

INCT Translational Medicine, HCPA; Laboratory of Molecular Psychiatry, UFRGS

Marcia Kauer-Sant'anna. M.D., Ph.D.

INCT Translational Medicine, HCPA; Bipolar Disorders Program, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil; Laboratory of Molecular Psychiatry, UFRGS.

Marcelo P Fleck. M.D., Ph.D.

PROTHUM, UFRGS/HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Livia Hartmann Souza – liviahartmandesouza@gmail.com

Phones: +555198658701 / +555233598294

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350.

4th floor – Psychiatry Department

Porto Alegre, RS, Brazil.

Zip code: 90.035-903

Abstract

Objective: To develop biomarker-based classification of major depressive disorder (MDD) to understand the heterogeneity of MDD.

Method: 140 MDD outpatients were included in Latent Class Analysis (LCA) using the following indicators: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), interferon (IFN), tumor necrosis factor (TNF), and thiobarbituric acid reactive substances assay (TBARS). To validate the classification, we investigated the relationships between putative latent classes, symptomatic dimensions, and etiological factors. Depression symptomatic dimensions were measured using a composite of Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Core Assessment of Psychomotor Change (CORE), and Beck Depression Inventory (BDI). Etiological factors were childhood and current trauma—these were assessed using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) and Life Event Stressors Questionnaire (LEQ).

Results: We found support for a 2-class solution: Class 1 (n=42) had high neurotrophic factors/low inflammatory markers; Class 2 (n=98) had low neurotrophic factors/high inflammatory markers. Class 1 presented higher scores of childhood trauma than Class 2 in all CTQ domains. There were no differences between the two classes considering current trauma and symptoms.

Conclusions: We found two biological different groups. Childhood trauma levels were different between them, suggesting a different etiologic factor that leads to biologically distinct MDD classes.

Keywords: Depression, Trauma, Pathophysiology, Neurobiology, BDNF.

Significant Outcomes

- We classified MDD patients using the following biomarkers: BDNF, TBARS, IFN, TNF, IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10.
- We revealed two biologically distinct classes of depressive patients. Class 1 has high neurotrophin/low inflammation. Class 2 has low neurotrophin/high inflammation
- Class 1 presented more childhood trauma, revealing a different etiology. Both are similar considering current trauma and depression symptoms.

Limitations:

Our validators include only symptoms and trauma history. Patients were exposed to different pharmacological treatments, which can be a confounder factor to biomarkers dosages.

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is currently classified based on symptomatic criteria. Attempts to classify or subtype MDD based on clinical signs and symptoms have been disappointing terms of improving clinical outcomes (Kapur et al., 2012). This might reflect the limitations of symptoms and signs in identifying heterogeneity within MDD. A priority of psychiatric research is to identify biologically homogeneous MDD subtypes to facilitate research on etiology and pathophysiology.

Serum biomarkers are especially attractive candidates to identify biologically homogeneous MDD subgroups because they are easily assessable and meaningful. Of the serum biomarkers that could potentially be interesting for subtyping MDD, special attention has been given to inflammatory markers, neurotrophins, and biomarker-based oxidative stress. Mounting evidence indicates that inflammatory mediators are associated with MDD including elevated interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) (Howren et al., 2009; Dowlati et al., 2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is significantly decreased in depressed patients (Bus et al., 2014), and this decrease is reversed upon antidepressant treatment (Sen et al., 2008). Lastly, a recent meta-analysis has described an association between oxidative stress and MDD (Black et al., 2015). TBARS is one of the well-known secondary products of lipid peroxidation and is elevated in depressed patients versus healthy controls (Stefanescu and Ciobica, 2012; Bilici et al., 2001).

In addition to association with MDD in general, biomarkers could also be used to understand MDD heterogeneity, which might be achieved by looking for similar groups among depressed patients (Schmidt et al., 2011). Patient-centered methods are potential tools to study heterogeneity in mental health disorders. Latent Class Analysis (LCA) is one of these patient-centered methods. It is a model-based approach that clusters individuals/cases into distinctive groups according to their similarities (i.e., latent classes). It uses observed variables to explore unobserved/latent sources of heterogeneity (Lubke and Muthén, 2005). In general, LCA outperforms traditional types

of cluster analysis. One of the advantages is that it provides statistical tools to determine the number of valid clusters in a given population—this is a common limitation of other more arbitrary methods such as k-means cluster analysis (Magidson and Vermunt, 2002).

Currently, most studies with LCA in MDD-clustered patients use symptomatic profiles (Starkstein et al., 2014; Li et al., 2014) and correlates them to gender differences (Rodgers et al., 2014), time to treatment response (Bühler et al., 2014), and longitudinal course of MDD (Hybels et al., 2013). Somewhat surprisingly, no study has yet employed LCA to explore MDD heterogeneity via circulating biomarkers (van Loo et al., 2012).

To authenticate a new MDD classification we need to test if clinically meaningful validators are capable of discriminating the putative classes. Important validators include etiological factors such as childhood trauma (CT) and symptomatic profiles. Accumulating evidence shows that CT is a risk factor for mental disorders including MDD (Widom et al., 2007). CT has been estimated to account for 26-32% of the risk of later onset psychiatric disorders (Green et al., 2010). CT has been associated with greater MDD severity including more suicide attempts (Molnar et al., 2001), greater use of health services (Yanos et al., 2010), earlier age of onset and more recurrences (Tunnard et al., 2014). In addition, current traumas, i.e., stressful life events, are associated with the development of MDD episodes (Kendler and Gardner, 2010).

We recently reported a multidimensional symptomatic profile model of MDD symptoms (personal communication, Vares et al., 2014) where we used Exploratory Factor Analysis (EFA) and Confirmatory Factor Analysis (CFA) to integrate information from three different instruments that measure MDD from different perspectives: a self-report scale, the Beck Depression Inventory (BDI); the clinician-rated, Hamilton Depression Rating Scale – 17 items (HDRS); and the clinician-rated scale of depressive signs entitled Core Assessment of Psychomotor Change (CORE). The

objective was to investigate the multiple dimensions underlying depressive construct. This model yielded six symptomatic dimensions of MDDs in an ascending order of severity: sex, cognition, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation.

The existing literature is limited in multiple aspects. *First*, no previous study has used biomarkers to classify MDD patients. *Second*, no previous study has investigated symptomatic presentation or etiological factors (such as childhood and current trauma) as validators of a biomarker-based classification. *Third*, most studies have evaluated biomarkers individually rather than multiplexed. We have three *a priori* hypotheses: (1) A biomarker-based classification can separate patients with different symptomatic profiles; (2) A biomarker-based classification can identify subjects exposed to current traumatic events, and (3) A biomarker-based classification can identify subjects exposed to childhood trauma.

Aims of the Study: (1) to use Latent Class Analysis to classify depressed outpatients using neurotrophins, oxidative stress, and inflammatory markers via a biomarker-based Major Depressive Disorder classification; (2) to investigate the discriminant validity of the biomarker-based classification with respect to different depressive symptomatic dimensions; and (3) to investigate the discriminant validity of the biomarker-based classification with respect to etiological factors including current and childhood trauma.

Methods

Patients and Assessment

The study group comprised 140 adults with MDD. Patients were recruited from the Mood Disorder Program (PROTHUM), a tertiary outpatient service from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. Inclusion in the research protocol was

performed during the first appointment. Patients came from primary care units and were mostly under pharmacological treatment already. They were partial responders or non-responders to current treatment. Diagnostic procedure was conducted using the Brazilian version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) that was applied by trained psychiatrists. MDD severity was determined using HDRS, BDI, and CORE. Exclusion criteria were evaluated using electronic patient records complemented by clinical interviews. It included autoimmune disease, chronic infection, inflammatory disorders, severe systemic disease, use of immunosuppressive therapy, or any neurological disorder that could hamper the assessment of psychomotor disturbance. The study was approved by the medical ethics committee at HCPA, and informed consent was obtained from the participants after all procedures were fully explained.

Biomarker measurement

Collection and processing of blood

Ten milliliters of blood was drawn from the cubital vein using an anticoagulant-free vacuum tube. All blood samples were collected at the same time of the day (~4 p.m). Immediately after collection, the blood was centrifuged at 4,000 rpm for 10 minutes and serum was aliquoted, labeled, and stored at -80°C until assayed. All laboratory tests were performed at the Laboratory of Molecular Psychiatry, HCPA.

Cytokine assay

Serum cytokine concentrations were determined by flow cytometry using the BD™ cytometric bead array Th1/Th2/Th17 Human Cytokine kit (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). The cytometric bead array kit employed allows discrimination of the following cytokines: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ . Sample processing and data analyses were performed following the manufacturer's guidelines using a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences). Results were generated in graphical

and tabular format using FCAP Array™ cytometric bead array analysis software (BD Biosciences).

BDNF measurement

Serum concentrations of BDNF were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies specific to BDNF from R&D Systems (Minneapolis, MN, USA). Human BDNF monoclonal antibody (clone 37129) based on a mouse immunoglobulin G2a was used as the capture antibody, and the human BDNF biotinylated monoclonal antibody (clone 37141) based on mouse immunoglobulin G2a was the detection antibody. The BDNF concentrations were determined by absorbance at 450 nm with a correction at 540 nm. The standard curve demonstrated a direct relationship between optical density and BDNF concentration.

Thiobarbituric acid reactive substances assay

Levels of lipid peroxidation were measured using the TBARS assay kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA), according to the manufacturer's instructions. The results are expressed in μM of malondialdehyde.

Validators

MDD Dimensions

As previously described, we integrated information from three different MDD measurement instruments (BDI, HDRS, and CORE) to investigate MDD multidimensionality. Items from the three-scale composite favored a six-factor solution with proper fit indices and a clear clinical interpretability (personal communication, Vares et al., 2014). The six MDD symptomatic dimensions were sex (HDRS item 14; BDI item 21), cognition (BDI items 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, and 14; HDRS items 2 and 3), insomnia (HDRS items 5 and 6; BDI item 16), appetite (HDRS items 12 and 16; BDI items 18 and 19), non-interactiveness/motor retardation (CORE items 1, 2, 4, 6, 7,

8, 10, 13, 15, 16, and 17; HDRS item 8), and agitation (CORE items 5, 9, 11, and 14; HDRS items 9 and 10). Observed factor scores were used to assess the six dimensions.

Childhood trauma

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003) is a 28-item self-reported questionnaire that evaluates five types of childhood maltreatment: physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, emotional neglect, and physical neglect. Each item begins with the anchor “When I was growing up”, and respondents indicate on a 5-point scale the frequency of the particular incident. Each 5-item subscale ranges from 5 (no history of abuse) to 25 (very extreme history of abuse). Scores were computed using a factor structure proposed by Grassi-Oliveira (Grassi-Oliveira et al., 2014) that includes the five lower order factors: emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, emotional neglect, and physical neglect. In this model, all of these lower order factors load into a high trauma factor. The goodness-of-fit indices of the second-order model show excellent fit for our samples (personal communication, Vares et al., 2014). We used the observed factor scores from the above-described second order CTQ model to assess both the overall childhood trauma (higher order trauma) as well as the lower order trauma subtypes.

Current trauma

To assess current trauma, we used the Life Event Stressors Questionnaire (LEQ)—a 20-item self-reported questionnaire (Tennant and Andrews, 1977). The first 16 items ask about the occurrence of stressful events such as death or disease of a family member, law issues, financial problems, job problems, and interpersonal problems during the preceding year of the depressive episode. The remaining 4 questions evaluate the extent of these events. Given the lack of previous psychometric investigation of LEQ, its dimensionality was assessed via the EFA and CFA. The EFA

in the first 16 items of the scale favored a solution of three factors. Three items were excluded because they did not load in any of the putative factors. The factors were termed health problems, financial problems, and interpersonal problems, according to items contents. CFA was performed with the remaining 13 items from the EFA 3-factor solution. The goodness-of-fit indices are the following: chi-square of 99.714; CFI of 0.919; TLI of 0.899; RMSEA of 0.039; and WRMR of 0.978. See Statistical Analysis section for reference on statistical parameters.

Statistical Analysis

To prevent potential bias due to outliers, biomarkers that were more than three standard deviations below or above the sample mean were winsorized prior to any analysis. All biomarkers were log transformed.

To achieve our first objective, we performed a LCA to investigate a biomarker-based classification of MDD. To choose the best latent class solution, we considered model fit indices, statistical tests, entropy, the minimal number in each latent class, and theoretical interpretability. Fit indices were evaluated by comparing k -class models with the $(k-1)$ -class model. Better fit was indicated by a smaller Akaike's information criterion (AIC) as well as smaller Bayesian information criterion (BIC) and smaller sample-size adjusted BIC (ABIC). To test the number of classes in the mixture analysis, we used the Lo-Mendell-Rubin (LMR-LRT) test, the Vuong-Lo-Mendell-Rubin Likelihood Ratio (VLMR-LRT), and the bootstrapped likelihood ratio test (BLRT). The p -value was used to compare each pair of models (" k " vs. " $k-1$ ") with a low p -value rejecting the $k-1$ class in favor of the k -class model. The entropy criterion (values from 0 to 1) evaluates the quality of the model. Values closer to unity indicate a better model.

To attain our second and third objectives—associations between symptomatic dimensions, childhood, and current trauma and biomarker classes—we used the

Student t-Test and general linear models. In all experiments, p values less than 0.05 were considered statistically significant.

For EFA, statistical indices considered the chi-square, comparative fit index (CFI), Tucker-Lewis index (TLI), root mean square error of approximation (RMSEA), and standardized root mean square residual (SRMR). To demonstrate a good data fit, research suggests that an estimated model should have SRMR values close to 0.08 or below, RMSEA values close to 0.06 or below, and CFI and TLI values close to 0.95 or greater. Theoretical and clinical interpretability as well as the significance of the factors were likewise considered for selecting the number of factors. The CFA model was fitted to polychoric correlations using the same parameters mentioned above (for the EFA) as the estimator and goodness-of-fit indices, except that the WRMR was used instead of the SRMR. This should be near or below 0.9. All latent analyses were performed using MPlus 7.0 software

Results

Objective 1: To use patient-centered statistical models to extract a biomarker-based classification of MDD.

Model fit indices from latent class analysis are depicted in Table 1. Models with more than three classes were not eligible because they presented at least one class with less than 5% of the sample even though some had better-fit indices. A two-class model revealed two groups with opposite patterns: (1) Class 1 has high neurotrophic factor levels and low inflammatory marker levels; (2) Class 2 has low neurotrophic factor levels and high inflammatory marker levels. TBARS measured oxidative stress and showed the lowest level of discrimination between classes while the TNF and IL-2 showed the highest level (Figure 1).

Objective 2: To investigate the discriminant validity of the biomarker-based classification with respect to different depressive symptomatic dimensions.

Table 2 shows results from Student t-tests comparing symptomatic dimensions of MDD between the two classes. There were no differences between patient classes considering symptoms of MDD.

Objective 3: To investigate the discrimination capacity of the biomarker-based classification with respect to etiological factors including childhood trauma and current trauma.

Univariate analysis showed that Class 1 patients (high BDNF, low inflammatory markers) were exposed to significantly more childhood trauma than Class 2 patients. This difference was significant for the overall trauma score as well as for all trauma subscales: physical neglect, emotional neglect, emotional abuse, physical abuse, and sexual abuse (Table 2).

Considering current trauma, the results revealed that there were no differences between Class 1 and Class 2 (Table 2). Both groups were exposed to the same amount of current trauma (i.e., financial, health, and interpersonal problems).

Both groups were comparable in terms of clinical and socio-demographic data (Table 3) except for SSRI use and prevalence of panic disorder without agoraphobia. Therefore, additional analysis controlling for the effects of these two variables were conducted: for the effects of class membership on total trauma ($F(1,136)=5.63$, $p=0.007$), physical neglect ($F(1,136)=2.15$, $p=0.019$), emotional neglect ($F(1,136)=4.53$, $p=0.002$), emotional abuse ($F(1,136)=1.98$, $p=0.006$), physical abuse ($F(1,136)=1.21$, $p=0.05$), and sexual abuse ($F(1,136)=2.12$, $p=0.037$). Even after controlling for the effect of these variables, the difference between the two classes regarding childhood trauma remained statistically significant.

Discussion

We stratified MDD patients into two classes according to serum biomarkers: Class 1 presented with high neurotrophins/oxidative stress and low inflammatory markers, and Class 2 had the opposite trend—low neurotrophins/oxidative stress and high inflammatory markers. We also showed that subjects from Class 1 had higher levels of childhood trauma, but without differences in current trauma or symptomatic profiles.

Our findings suggest that a biomarker-based classification was associated with one of the etiological factors of MDD, i.e., childhood trauma rather than phenomenological factors, i.e. symptoms. Phenomenological diagnosis of MDD still lacks specificity—MDD clinical diagnosis probably brings together different patients under one single diagnosis rather than discriminating them. Even attempts to subtype MDD according to symptoms, e.g., atypical, anxious, melancholic, and psychotic depression, have been less helpful than expected with a significant number of co-occurrences among the groups (Harald and Gordon, 2012) and no contribution concerning antidepressant response and prognosis prediction (Arnow et al., 2015). Data-driven studies have not provided conclusive evidence for the existence of depressive symptom dimensions or symptomatic subtypes (van Loo et al., 2012). Therefore, there is a need for new ways to classify depressed patients. Here, we found two biologically distinct MDD classes validated by an etiological factor. This is an exploratory study, but our findings may shed light on the search for new pathways to understand MDD biological and etiological heterogeneity. This could eventually lead to an improvement in clinical practice.

We hypothesize that people exposed to childhood adversity develop MDD through a different biological pathway even though the final point—depressive symptoms—is the same. Our inability to find associations between biomarker classes and symptoms may be because symptoms alone cannot discriminate and validate different biomarker-based classes of depressive patients. We likely need classifiers and validators from other source than symptoms alone.

According to CTQ, the total sample mean scores in each domain were considered as low/moderate trauma. Class 1 subjects showed low/moderate scores in all domains, except for sexual abuse, which was moderate/severe. Class 2 subjects showed low/moderate mean scores in all domains. Therefore, it does not mean that Class 2 patients were not traumatized, but that they were less traumatized than those in Class 1.

According to our results, the more significant the childhood trauma, the lower the levels of inflammation in depressed patients. This issue is still controversial in the literature—some authors found increased inflammation markers in depressed patients with childhood trauma than those who were not exposed (Danese et al., 2008). Other authors found no difference in inflammation levels in MDD patients regardless of the presence or absence of childhood trauma (Lopes et al., 2012; Grassi-Oliveira et al., 2009; Lu et al., 2013). To date, no study has found lower levels of inflammatory markers in depressed patients exposed to childhood trauma.

Our hypothesis is that the lower inflammation level found here is associated with hypercortisolism. Because individuals with childhood trauma present hypothalamic–pituitary–adrenal axis hyperactivation and hypercortisolism (Heim et al., 2008; Peng et al., 2014), and cortisol down-regulates inflammatory pathways, we hypothesize that the relatively lower levels of inflammatory biomarkers found in trauma patients is a consequence of cortisol hyperfunction. Even though some studies argue that there is cortisol hypofunction because of decreased glucocorticoid receptor binding (glucocorticoid resistance), despite the hypercortisolism associated with childhood trauma (Heim et al., 2008), there are some findings that suggest a negative correlation between cortisol and interleukins (IL-6) levels (Carpenter et al., 2010). This indicates that high levels of cortisol do decrease interleukins.

Literature correlating BDNF, childhood trauma, and MDD is sparse. Even so, the primary results agree with ours. One study found increased BDNF in PTSD patients than healthy matched controls (Hauck et al., 2010). Another study found higher BDNF

levels in children exposed to trauma than those not exposed (Bücker et al., 2014). Finally, a third report found higher levels of BDNF in adolescents exposed to physical neglect (Bortoluzzi et al., 2014). The general hypothesis is that BDNF increases in an attempt to neutralize the negative effects of trauma. To our knowledge, this is the first study to correlate TBARS to childhood trauma. In our classification, TBARS follows BDNF but it presented the lowest discriminative power between classes—this minimizes its role in this classification.

Considering inflammatory markers, numerous studies have compared depressed patients with normal controls and found variable results. Meta-analyses compiling these data found significant increases in IL-6 and TNF in depressed patients. The IL-12, IL-4, IL-10, and IFN levels were not different between groups (Dowlati et al., 2010). The BDNF was lower in depressed patients than healthy subjects (Sen et al., 2008). These findings are important, but the biggest challenge is to differentiate subtypes of patients with different backgrounds, courses, and prognoses. In the future, biological diagnostic tests could be used as a complement to symptom-driven diagnosis. This would help identify treatments and determine prognosis just as in other medical fields, i.e., “stratified medicine” (Kapur et al., 2012).

Here we separate two groups of depressed patients according to biomarker patterns rather than comparing them to healthy controls. We found two different etiologic subgroups. Indeed, there are some studies that evaluated biomarkers in different subtypes of MDD. Spanemberg reported that melancholic patients showed lower levels of TBARS and IFN than non-melancholic people (Spanemberg et al., 2014). Lamers found higher levels of inflammatory markers (C-reactive protein, IL-6, TNF- α) in atypical MDD than melancholic and controls (Lamers et al., 2013). Concerning BDNF levels, Bus and colleagues could not find any difference when comparing subgroups of depressed patients (melancholic, moderate, atypical, and seasonal) (Bus et al., 2014). Those studies, however, start from symptoms and see how biomarkers behave. To the best of our knowledge, this is the first study that starts

from biomarkers to subtype patients. Furthermore, it has been advocated that we should use biomarker panels rather than single biomarkers to identify a peripheral signature that differentiates MDD subtypes (Schmidt et al., 2011). Individual biomarkers might be unlikely to provide sufficient predictive power to produce adequate separation between groups. In this approach we monitor biomarkers as a whole, which provides insight into their network relationships in patient groups.

Our study has some limitations. *First*, our validators include only symptoms and trauma history; therefore, we were not able to investigate temporal reliability and treatment implications of the current classification. *Second*, childhood trauma was assessed using a self-reported questionnaire that is subject to reporting and memory biases. Also, the specific timing of the trauma was not determined. Nonetheless, CTQ is the most accepted tool to retrospectively evaluate childhood trauma worldwide (Grassi-Oliveira et al., 2014). *Finally*, patients were exposed to different pharmacological treatments, which can be a confounder to biomarkers levels. Our results, however, did not change after controlling for the effects of these variables.

The study has several important strengths. To the best of our knowledge, this is the first study to use LCA to classify patients according to a set of biomarkers. Also, LCA considers the biomarker variability as a whole within the individuals, rather than evaluating them singly. Finally, we validated this classification with an important etiologic factor.

In conclusion, MDD is a broad construct with high clinical heterogeneity and complex biological pathways. Biological understanding of MDD is still incipient. This exploratory study using a person-centered classification of depressive subjects explained some level of heterogeneity in biological markers as well as childhood trauma as an etiological factor. Additional studies are needed to replicate this classification and explore whether it can offer predictions in terms of other validators such as treatment response, prognosis, and neuroimaging.

Acknowledgments

The authors are grateful to Fundo de Incentivo à Pesquisa–Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and CNPq, Brazil for funding this research.

Dr. Hartmann Souza was supported by a doctoral scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflict of Interest

Prof. Kauer-Sant'Anna has received research grants and/or has been member of advisory board of CNPq-INCT-TM, CNPq-Universal, CAPES, FIPE-HCPA, NARSAD and ELI-LILLY.

The other authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Arnou, B.A., Blasey, C., Williams, L.M., Palmer, D.M., Rekshan, W., Schatzberg, A.F., Etkin, A., Kulkarni, J., Luther, J.F., Rush, A.J., 2015. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. *Am. J. Psychiatry* appi.ajp.2015.1. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14020181
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., Zule, W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003; 27, 169–190.
- Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M.A., Uydu, H.A., Bekaroğlu, M., Değer, O., 2001. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J. Affect. Disord.* 64, 43–51.
- Black, C.N., Bot, M., Scheffer, P.G., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51, 164–175.
- Bortoluzzi, A., Salum, G.A., Blaya, C., Silveira, P.P., Grassi-Oliveira, R., Dias da Rosa, E., Wollenhaupt de Aguiar, B., Stertz, L., Bosa, V.L., Schuch, I., Goldani, M., Kapczinski, F., Leistner-Segal, S., Manfro, G.G. Mineralocorticoid receptor genotype moderates the association between physical neglect and serum BDNF. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 59, 8–13.
- Bücker, J., Fries, G.R., Kapczinski, F., Post, R.M., Yatham, L.N., Vianna, P., Bogo Chies, J.A., Gama, C.S., Magalhães, P.V., Aguiar, B.W., Pfaffenseller, B., Kauer-Sant'Anna, M. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014;11: n/a–n/a.
- Bühler, J., Seemüller, F., Läge, D. The predictive power of subgroups: An empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment. *J. Affect. Disord.* 2014; 163, 81–87.
- Bus, B. a. A., Molendijk, M.L., Tendolkar, I., Penninx, B.W.J.H., Prickaerts, J., Elzinga, B.M., Voshaar, R.C.O. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol. Psychiatry.* 2014.
- Carpenter, L.L., Gawuga, C.E., Tyrka, A.R., Lee, J.K., Anderson, G.M., Price, L.H. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2010;35, 2617–2623.
- Danese, A., Moffitt, T.E., Pariante, C.M., Ambler, A., Poulton, R., Caspi, A. Elevated Inflammation Levels in Depressed Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65, 409.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010; 67, 446–457.
- Grassi-Oliveira, R., Brietzke, E., Pezzi, J.C., Lopes, R.P., Teixeira, A.L., Bauer, M.E. Increased soluble tumor necrosis factor- α receptors in patients with major depressive disorder: Soluble TNF- α receptors in major depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63, 202–208.
- Grassi-Oliveira, R., Cogo-Moreira, H., Salum, G.A., Brietzke, E., Viola, T.W., Manfro, G.G., Kristensen, C.H., Arteche, A.X. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PLoS ONE* 2014; 9, e87118.
- Green, J.G., McLaughlin, K.A., Berglund, P.A., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67, 113–123.

- Harald, B., Gordon, P. Meta-review of depressive subtyping models. *J. Affect. Disord.* 2012; 139, 126–140.
- Hauck, S., Kapczinski, F., Roesler, R., de Moura Silveira, É., Magalhães, P.V., Kruehl, L.R.P., Schestatsky, S.S., Ceitlin, L.H.F. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34, 459–462.
- Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., Nemeroff, C.B. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33, 693–710.
- Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2009; 71, 171–186.
- Hybels, C.F., Landerman, L.R., Blazer, D.G. Latent subtypes of depression in a community sample of older adults: Can depression clusters predict future depression trajectories? *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47, 1288–1297.
- Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol. Psychiatry* 2012; 17, 1174–1179.
- Kendler, K.S., Gardner, C.O. Dependent stressful life events and prior depressive episodes in the prediction of major depression: the problem of causal inference in psychiatric epidemiology. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67, 1120–1127.
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K.R., de Jonge, P., Beekman, A.T.F., Penninx, B.W.J.H. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol. Psychiatry* 2013; 18, 692–699.
- Li, Y., Aggen, S., Shi, S., Gao, J., Li, Y., et al. Subtypes of major depression: latent class analysis in depressed Han Chinese women. *Psychol. Med.* 2014; 44, 3275–3288.
- Lopes, R.P., Grassi-Oliveira, R., de Almeida, L.R., Stein, L.M., Luz, C., Teixeira, A.L., Bauer, M.E. Neuroimmunoendocrine Interactions in Patients with Recurrent Major Depression, Increased Early Life Stress and Long-Standing Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19, 33–42.
- Lu, S., Peng, H., Wang, L., Vasish, S., Zhang, Y., Gao, W., Wu, W., Liao, M., Wang, M., Tang, H., Li, Wenping, Li, Weihui, Li, Z., Zhou, J., Zhang, Z., Li, L. Elevated specific peripheral cytokines found in major depressive disorder patients with childhood trauma exposure: A cytokine antibody array analysis. *Compr. Psychiatry* 2013; 54, 953–961.
- Lubke, G.H., Muthén, B. Investigating Population Heterogeneity With Factor Mixture Models. *Psychol. Methods* 2005; 10, 21–39.
- Magidson, J., Vermunt, J., K. Latent class models for clustering: A comparison with K-means. *Can J. Mark. Res* 2002; 20, 37–44.
- Molnar, B.E., Berkman, L.F., Buka, S.L. Psychopathology, childhood sexual abuse and other childhood adversities: relative links to subsequent suicidal behaviour in the US. *Psychol. Med.* 2001; 31, 965–977.
- Peng, H., Long, Y., Li, J., Guo, Y., Wu, H., Yang, Y., Ding, Y., He, J., Ning, Y. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and dysfunctional attitude in depressed patients with and without childhood neglect. *BMC Psychiatry* 2014; 14, 45.
- Rodgers, S., Grosse Holtforth, M., Müller, M., Hengartner, M.P., Rössler, W., Ajdacic-Gross, V. Symptom-based subtypes of depression and their psychosocial correlates: A person-centered approach focusing on the influence of sex. *J. Affect. Disord.* 2014; 156, 92–103.
- Schmidt, H.D., Shelton, R.C., Duman, R.S. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2011; 36, 2375–2394.

- Sen, S., Duman, R., Sanacora, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry* 2008; 64, 527–532.
- Spanemberg, L., Caldieraro, M., Arrua Vares, E., Wollenhaupt de Aguiar, B., Yuri Kawamoto, S., Parker, G., Pio Fleck, M., Kauer-SantAnna, M., Galvao, E. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 11; 523.
- Starkstein, S.E., Davis, W.A., Dragovic, M., Cetrullo, V., Davis, T.M.E., Bruce, D.G. Diagnostic Criteria for Depression in Type 2 Diabetes: A Data-Driven Approach. *PLoS ONE* 2014; 9, e112049.
- Stefanescu, C., Ciobica, A., 2012. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J. Affect. Disord.* 143, 34–38. doi:10.1016/j.jad.2012.05.022
- Tennant, C., Andrews, G., 1977. A scale to measure the cause of life events. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 11, 163–167.
- Tunnard, C., Rane, L.J., Wooderson, S.C., Markopoulou, K., Poon, L., Fekadu, A., Juruena, M., Cleare, A.J. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 2014; 152-154, 122–130.
- Van Loo, H.M., de Jonge, P., Romeijn, J.-W., Kessler, R.C., Schoevers, R.A. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med.* 2012; 10, 156.
- Vares, E.A., Salum, G.A., Spanemberg, L., Caldieraro, M.A., Fleck, P. Depression dimensions: integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients. Unpublished results.
- Widom, C.S., DuMont, K., Czaja, S.J. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64, 49–56.
- Yanos, P., Czaja, S., Widom, C.S. A Prospective Examination of Service Use by Abused and Neglected Children Followed Up Into Adulthood. *Psychiatr. Serv.* 2010; 61.

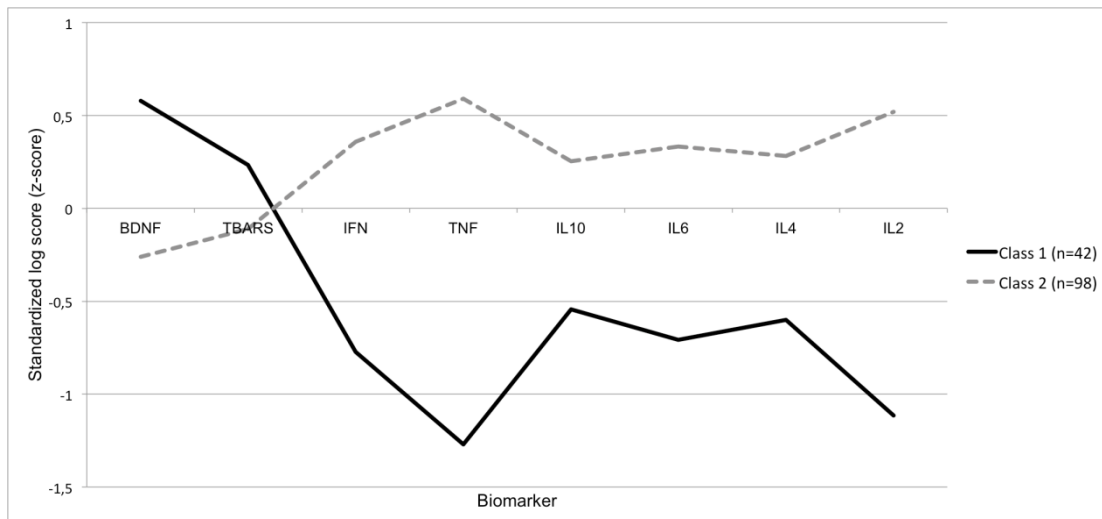


Figure 1 – The 2-classes Latent Class Analysis of Blood Biomarkers.

Abbreviations: BDNF, brain derived neurotrophic factor; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; IFN, interferon, TNF, tumor necrosis factor; IL-10, interleukin 10; IL-6, interleukin 6; IL-4, interleukin 4; IL-2, interleukin 2.

Table 1 - Model fit indices from Latent Class Analysis of Blood Biomarkers

N	FP	H0	AIC	BIC	ABIC	Entropy	Classes	VLMR-LRT	LMR-LRT	B-LRT
2	25	-1363.7	2777.4	2850.9	2771.9	0.946	C1:30%; C2:70%	0.0013	0.0014	<0.0001
3	34	-1306.9	2681.9	2781.8	2674.2	0.965	C1:30%; C2:67%; C3:3%	0.0251	0.0266	<0.0001
4	43	-1285.9	2657.8	2784.3	2648.2	0.857	C1: 30%; C2: 2%; C3:45%; C4:21%	0.2116	0.2221	<0.0001
5	52	-1247.8	2653.6	2806.6	2642.0	0.886	C1: 30%; C2:2%; C3:15%; C4:47%; C5:4%	0.6538	0.6608	0.4286

Note: FP, Free Parameters; H0, Loglikelihood; AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; ABIC, sample-size adjusted BIC; VLMR-LRT, Vuong-Lo-Mendell-Rubin Likelihood Ratio; LMR-LRT, Lo-Mendell-Rubin test; P-LRT, Bootstrapped Likelihood Ratio Test.

Table 2 - Mean comparison between Class 1 and Class 2 in Childhood Trauma, Current Trauma, and Depression Symptomatic Dimensions

Dependent Variable	Statistical Analysis								
	Class 1		Class 2		t (df=138)	p-value	Mean Diff	CI95%	
	Mean	SD	Mean	SD				Lower	Upper
Childhood Trauma – CTQ									
Physical Neglect	0.24	0.71	-0.04	0.57	2.50	0.014	0.28	0.06	0.50
Emotional Neglect	0.31	0.75	-0.10	0.63	3.32	0.001	0.41	0.16	0.65
Emotional Abuse	0.21	0.58	-0.05	0.47	2.85	0.005	0.26	0.08	0.45
Physical Abuse	0.19	0.65	-0.03	0.51	2.12	0.036	0.22	0.01	0.42
Sexual Abuse	0.33	0.74	0.05	0.67	2.21	0.028	0.28	0.03	0.53
Total Trauma	0.37	0.99	-0.09	0.80	2.84	0.005	0.45	0.14	0.77
Current Trauma – LEQ									
Health Problems	-0.01	0.82	0.04	0.70	-0.40	0.696	-0.05	-0.32	0.21
Interpersonal Problems	0.11	0.68	-0.00	0.70	0.89	0.377	0.11	-0.14	0.37
Financial Problems	0.03	0.86	0.03	0.69	0.03	0.980	0.00	-0.27	0.27
Symptomatic dimensions									
Insomnia	-0.04	0.77	-0.03	0.80	-0.07	0.944	-0.01	-0.30	0.28

Retardation/NI	0.31	0.84	0.23	0.94	0.46	0.648	0.08	-0.25	0.41
Agitation	-0.03	0.79	-0.04	0.74	0.07	0.940	0.01	-0.26	0.29
Cognition	0.07	0.83	0.10	0.87	-0.19	0.852	-0.03	-0.34	0.28
Appetite	0.13	0.84	0.01	0.86	0.77	0.442	0.12	-0.19	0.43
Sexual	-0.09	0.79	-0.01	0.77	-0.58	0.559	-0.08	-0.37	0.20

Notes: Values in z-scores. The statistical used was Student T-Test. Class 1: high neurotrophic factor/low inflammatory markers; Class 2: low neurotrophic factor/ high inflammatory markers. NI, Non-interactiveness; CTQ, childhood trauma questionnaire; LEQ, life events questionnaire.

Table 3 - Sample description

Clinical Features	Class 1 (n=42)		Class 2 (n=98)		Total (n=140)	
	N	%	N	%	N	%
Gender						
Female	38	90.5	86	87.8	124	88.6
Male	4	9.5	12	12.2	16	11.4
Marital Status						
Single	6	14.3	9	9.2	15	10.7
Married	21	50	54	55.1	75	53.6
Separate	11	26.2	23	23.5	34	24.3
Widowed	4	9.5	12	12.2	16	11.4
Employment Status						
Employed	9	23.1	16	16.5	25	18.4
Unemployed	12	30.8	30	30.9	42	30.9
Unwaged domestic work	4	10.3	12	12.4	16	11.8
Student	1	0	1	1	1	0.7
Retired	7	17.9	24	24.7	31	22.8
Disablement benefit	7	17.9	14	14.4	21	15.4
FH of psychiatric disorder	38	92.7	82	84.5	120	87
FH of depression	25	61	59	61.5	84	61.3
Social Class						
Class A/B	11	26.2	26	26.5	37	26.4
Class C	22	52.4	51	52	73	52.1
Class D/E	9	21.4	21	21.4	30	21.4
Medication						
SSRI	38 ^a	90.5	71 ^b	72.4	109	77.9
TCA	16	38.1	47	48	63	45
MAOi	1	0	1	1	1	0.7
Other antidepressant	4	9.5	8	8.2	12	8.6
Lithium	5	11.9	16	16.3	21	15

Antipsychotics	17	40.5	27	27.6	44	31.4
Antiepileptic	8	19	32	32.7	40	28.6
Benzodiazepine	9	37.5	13	31	22	33.3
Comorbidities						
Social Phobia	16	38.1	28	28.6	44	31.4
Panic without agoraphobia	4 ^a	9.5	1 ^b	1	5	3.6
Panic with agoraphobia	8	19	10	10.2	18	12.9
Agoraphobia	9	21.4	29	29.9	38	27.3
Specific Phobia	16	38.1	33	33.7	49	35
OCD	5	11.9	14	14.3	19	13.6
PTSD	5	11.9	10	10.3	15	10.8
Substance abuse	1	2.4	1	1	2	1.4
Alcohol addiction	1	2.4	4	4.1	5	3.6
Substance addiction	3	7.1	2	2	5	3.6
GAD	17	40.5	37	37.8	54	38.6
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	49.10	10.14	51.41	10.87	50.71	10.67
Weight (kg)	73.01	19.65	73.42	15.26	73.3	16.61
Height (cm)	161.4	8.127	160.2	7.121	160.5	7.428
BMI	28.06	7.65	28.61	5.79	28.44	6.37
N of depressive episodes	2.93	2.85	4.32	5.74	3.91	5.09
N of psychiatric admission	2.00	1.26	2.04	1.46	2.03	1.38
N of suicide attempts	2	2	2	2	2	2
BDNF	69.8 ^a	17.38	53.33 ^b	19.05	58.33	20
TBARS	13.84 ^a	13.17	10.49 ^a	9.85	11.53	11.05
IFN	.80 ^a	0.35	1.47 ^b	0.83	1.26	0.78
TNF	.86 ^a	0.2	2.10 ^b	0.53	1.71	0.74
IL10	.46 ^a	0.25	.80 ^b	0.63	0.69	0.56
IL6	.80 ^a	0.69	2.19 ^b	2.08	1.75	1.88
IL4	.27 ^a	0.12	.50 ^b	0.54	0.43	0.47

IL2	.43 ^a	0.13	1.19 ^b	0.67	0.95	0.66
HDRS-17	21.24	5.55	20.57	5.36	20.77	5.4
CORE	5.90	5.32	5.85	5.85	5.86	5.68
BDI	34.07	8.98	34.47	10.06	34.35	9.72

Note: Significant differences at $p < .05$ were indicated by different superscript letters in each row: “a” and “b”. FH, Family History; SSRI, Selective Serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressants; MAOi, monoamine oxidase inhibitors; OCD, obsessive compulsive disorder; posttraumatic stress disorder; GAD, generalized anxiety disorder; BMI, body mass index; BDNF, brain derived neurotrophic factor; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; IFN, interferon, TNF, tumor necrosis factor; IL-10, interleukin 10; IL-6, interleukin 6; IL-4, interleukin 4; IL-2, interleukin 2; HDRS-17, Hamilton Rating Scale of Depression – 17 items; CORE, CORE Assessment of Psychomotor Change; BDI, Beck Depression Inventory. Between-group comparisons of proportions were performed using the chi-square test and of means with Student t test.

7.2. Artigo 2

Aceito para publicação no periódico Journal of Affective Disorders

Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial.

List of Authors:

Livia Hartmann Souza. M.D.

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Giovanni Abrahão Salum. M.D., Ph.D.

Anxiety Disorders Outpatient Program for Children and Adolescents, PROTAIA, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil; National Institute of Developmental Psychiatry for Children and Adolescents (INPD/ CNPq), Brazil.

Bruno Paz Mosqueiro. M.D., M.S.

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Marco Antonio Caldieraro. M.D., M.S.

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Tadeu Assis Guerra

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Marcelo P Fleck. M.D., Ph.D.

Mood Disorders Outpatient Program, PROTHUM, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Porto Alegre, Brazil; Post Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Livia Hartmann Souza – liviahartmannedesouza@gmail.com

Phones: +555198658701 / +555233598294

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350.

4th floor – Psychiatry Department

Porto Alegre, RS, Brazil.

Zip code: 90.035-903

Abstract

Background: Treatment-resistant depression (TRD) is an extremely prevalent clinical condition. Although Interpersonal Psychotherapy (IPT) is an established treatment for uncomplicated depression, its effectiveness has never before been studied in patients with TRD in real-world settings. We investigate IPT as an adjunct strategy to treatment as usual (TAU) for TRD patients in a pragmatic, randomized, controlled trial.

Methods: A total of 40 adult patients with TRD (satisfying the criteria for major depressive disorder despite adequate antidepressant treatment) were recruited from a tertiary care facility for this pragmatic trial and blinded to the evaluator. Patients were randomized to one of two treatment conditions: 1) TAU – pharmacotherapy freely chosen by the clinician (n=23) and 2) TAU + IPT (n=17). Assessments were performed at weeks 8, 12, 19 and 24. Changes in the estimated means of the Hamilton Depression Rating Scale score were the primary outcome measure. Secondary outcomes included patient-rated scales and quality of life scales. We used a linear mixed model to compare changes over time between the two groups.

Results: Both treatments lead to improvements in depressive symptoms from baseline to week 24 with no significant between group differences in either primary: TAU (mean difference: 4.57; CI95%: 0.59–8.55; d=0.73) vs. IPT + TAU (mean difference: 5.86, CI95%: 1.50–10.22; d=0.93) or secondary outcomes.

Limitations: Our relatively small sample limits our ability to detect differences between treatments.

Conclusions: Both treatments lead to equal improvements in depressive symptoms. We found no evidence to support adding IPT to pharmacotherapy in patients with TRD.

Trial registration: ClinicalTrials.gov - NCT01896349.

Keywords: depression; treatment-resistant depression; interpersonal psychotherapy; randomized pragmatic clinical trial.

Introduction

Resistance to therapy is a major concern in major depressive disorder (MDD) treatment. Only one third of patients achieve remission after a pharmacotherapy first attempt and only half exhibit a 50% reduction in depressive symptoms after 12–14 weeks of medication (Trivedi et al., 2006). Treatment-resistant depression (TRD) is associated with a 40–50% increase in direct and indirect costs when compared with nonresistant depression (Gibson et al., 2010). Despite the absence of consensus on the definition of TRD (Berlim and Turecki, 2007) testing efficacious treatments for TRD is currently a major goal for the field.

Treatment options for TRD include switching to a different antidepressant (Rush et al., 2006; Fava et al., 2006) or augmenting with another pharmacological agent (Nierenberg et al., 2006; Bauer et al., 2014). The results, however, are still disappointing: approximately 20% of patients remit after a second antidepressant trial (Rush et al., 2006) and fewer than 20% remit after a third attempt (Fava et al., 2006). Augmentation strategies with psychological treatments have received considerably less attention in the literature, and the available evidence is somewhat mixed. One study evaluated cognitive behavioral therapy (CBT) plus medication versus medication alone for TRD and found that the combined treatment was superior (Wiles et al., 2013). On the other hand, another study evaluating cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP) and brief supportive psychotherapy (BSP) associated with pharmacotherapy failed to find any benefit from combined treatments when compared with pharmacotherapy alone (Kocsis et al., 2009). Despite its proven efficacy for treating depression to date, Interpersonal Psychotherapy (IPT) has never before been tested in TRD populations (Gaynes et al., 2011).

There is strong evidence supporting IPT as an option for depression treatment, either as monotherapy or as in combination with pharmacotherapy (Cuijpers et al., 2011b). However, the majority of studies evaluating IPT in combination with pharmacotherapy conducted efficacy trials, with strictly controlled medication, which

limits the applicability of such results in clinical practice (Reynolds et al., 1999; Lespérance et al., 2007). Almost all of our current treatment recommendations for MDD are mainly based on efficacy trials, with highly homogeneous and well-defined patients. Nevertheless, there is significant concern over the applicability of such results to daily clinical practice (March et al., 2005). Consequently, given the challenges in treating complex cases of TRD, it is imperative for researchers to test the effectiveness of interventions in real-world settings by making use of more pragmatic designs (March et al., 2010; Ware and Hamel, 2011).

Here, we evaluate IPT in a pragmatic, randomized trial as an augmentation strategy of pharmacotherapy in patients with TRD that actually look for treatment in a tertiary outpatient service. This study was designed to help the clinician make the decision of whether or not to add IPT with treatment as usual (TAU) for TRD patients. We hypothesized that the IPT add-on group would perform better than the pharmacotherapy-only group.

Method

Study Design and Implementation

The study is an evaluator-blind, pragmatic, randomized clinical trial comparing 1) TAU versus 2) TAU plus interpersonal psychotherapy (TAU + IPT). Recruitment took place from September 2012 until July 2014 at the Mood Disorder Program (PROTHUM), a tertiary outpatient service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in Brazil. Patients came from primary care units because of treatment failure; most of the patients were already under pharmacological treatment. At the first visit, a diagnostic procedure was performed and inclusion criteria were assessed. All subjects that fulfilled the inclusion criteria and had no exclusion criteria were invited to participate in the study. Once a patient agreed to participate, baseline assessment followed by randomization was performed; the interventions started a week later. The study was approved by the medical ethics committee at HCPA and informed consent was obtained from all participants. The study was registered on ClinicalTrials.gov under

the following number: NCT01896349. The results of the blood markers will be reported in a future publication.

Participants

The inclusion criteria were a diagnosis of MDD according to the DSM-IV as assessed with the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). The exclusion criteria were bipolar disorder, psychotic disorder, inability to complete the questionnaires, intellectual disability, high suicide risk, inability to meet trial demands and currently in or having received psychotherapy in the last 4 weeks.

Treatment-resistant depression

TRD was defined as a failure to respond to one trial of antidepressant medication in adequate dose and duration. Adequate dose was defined as the equivalent of at least 75 mg of amitriptyline. Adequate treatment duration was defined as at least four weeks. Patients should be under this antidepressant scheme at the moment of randomization.

Randomization and blinding

Single randomization was carried out by means of sequentially numbered brown sealed envelopes containing the randomization sequence generated by computer prior to the recruitment of subjects. Once a patient agreed to participate and the baseline assessment was performed, the next envelope was opened. Investigators responsible for the outcome assessments were blinded to the treatment assignment.

Interventions

Interpersonal Psychotherapy

IPT was conducted in accordance with treatment guidelines (Weissman, 2000b). IPT is a time-limited psychotherapy with proven efficacy in the treatment of MDD (Cuijpers et al., 2011b). IPT has two main principles: (1) depression is a medical illness that is treatable and not the patient's fault, and (2) there is a connection between mood and life events. The focus is on the relationship between MDD episodes and current interpersonal problems, trying to find new ways of dealing with these problems,

improving relational functioning, and ultimately relieving depressive symptoms. IPT has four problem areas: grief, interpersonal role dispute, role transitions and interpersonal deficits. The patient and therapist chose the problem area most strongly related to the current episode and work on it during sessions. IPT therapists take an active, non-neutral, supportive and hopeful stance.

The trial included 16 individual 40-minute weekly sessions. Three instances of appointment rescheduling were allowed so therapy could last from 16–19 weeks. IPT was administered by third-year psychiatry residents and one psychiatrist. All therapists received at least one year of IPT training before the trial. All sessions were audiotaped and supervised weekly by a senior IPT psychiatric therapist.

Treatment as usual – pharmacotherapy plus clinical management

All participants who enrolled in the study received TAU, i.e., pharmacotherapy plus clinical management. Drug prescription was performed during the clinical management sessions according to MDD treatment guidelines. Clinicians were free to choose antidepressant medication, doses and drug combinations, including augmentations strategies with non-antidepressant drugs, which followed standard clinical guidelines (Bauer et al., 2013; Lam et al., 2009). Clinical management sessions occurred on a monthly basis but clinicians were free to set extra appointments as necessary. The intervention lasted 19 weeks. Clinical management was performed following National Institute of Mental Health (NIMH) guideline recommendations (Fawcett et al., 1987). We focused on psychiatric history, depressive symptoms evaluation and follow-up, drug side effects management, patient education concerning MDD and pharmacological treatment. Clinicians were instructed to build a warm and collaborative patient-doctor relationship, which in turn promoted treatment compliance. Moreover, adherence to clinical management protocol prevented an overlap between clinical management and IPT.

Outcome measures

The primary outcome was the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score as a continuous variable. HDRS is a 17-item clinician rating depression scale (Hamilton, 1967). Secondary outcomes included the Beck Depression Inventory (BDI) score, which is a 21-item self-report measure that assesses the presence and the severity of depressive symptoms (Beck et al., 1961), the quality of life score, assessed using the World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life Brief Version (WHOQOL-B) (Fleck et al., 2000), which is a 26-item instrument that measures quality of life in four domains (physical, psychological, social relationship and environment with two additional questions assessing general quality of life), and the Clinical Global Impression (CGI) score, which is a 7-point clinician-rated scale to assess clinical severity ranging from 1–7 (Guy, 1976). All of the secondary outcomes were evaluated as continuous variables.

Response to treatment was defined as a 50% decrease in HDRS score, and remission was defined as HDRS ≤ 7 ; both were secondary outcomes calculated for completers and the intention-to-treat population (all patients lost to follow-up were presumed to not satisfy the response and remitting criteria). Outcome measures were obtained at 8, 12, 19 and 24 weeks after randomization. Assessment at weeks 8 and 12 was conducted by telephone by research assistants and included BDI and WHOQOL-B. Assessment at weeks 19 and 24 included all instruments and was face-to-face and was conducted by a trained psychiatrist blinded to the treatment condition. Blinding was ensured by instructing the patients not to discuss their treatment during assessment.

Drug change score

As a complementary analysis and in order to control for antidepressant medication prescription, we created a medication score. Our objective was to evaluate if both groups were similarly medicated. We refer the reader to the supplemental material for details.

Statistical analysis

We estimated the sample size using data from previous IPT studies. Considering a standard deviation of 6, we would need a sample size of 32 patients per arm to detect a minimal difference of 5 points in HDRS between groups (considering probabilities of 5% for type I errors and 10% for type II errors). Nevertheless, due to difficulties with patient recruitment we were forced to interrupt the trial earlier. Therefore, with our actual sample of 40 subjects our statistical power was 72%.

We performed analyses using the full dataset including all patients randomly assigned to any of the two interventions. We used a linear mixed model to examine changes over time in the two treatment groups in the estimated mean scores of HDRS, CGI, WHOQOL-B and BDI. We then tested group, time and group by time interactions. Time was treated as a categorical variable to assess treatment effects at the different time points. To control for potential confounders, our supplemental analysis evaluated the treatment gains after controlling for the effects of the following covariates: 1) baseline HDRS, 2) number of medications added, 3) number of medications subtracted, 4) percent medication dosage increase, and 5) percent medication dosage decrease.

We also evaluated the proportions of responders and remitters using the intention-to-treat sample and the completer sample. We employed a chi-squared test to compare proportions between treatment groups. We adopted two-sided significance tests at the 5% significance level.

Results

Participants

A total of 200 patients were assessed for eligibility. Of these individuals, 40 were randomized to one of the two treatment conditions. The CONSORT diagram for the study is presented in Figure 1. The percentage of participants available for analysis at week 24 was 94% for the IPT + TAU group and 78% for the TAU group. There was no significant difference between the groups in terms of attrition rates. All available

data from all of the participants were included into the mixed model analysis without imputing any missing data.

The demographic and clinical characteristics of the sample are summarized in Table 1. On average, patients were characterized by 2.57 previous depressive episodes and their current episodes had lasted for nearly 30 months. No statistically significant differences between groups were detected with regard to demographic characteristics, comorbidities or mean baseline depression severity rating scores. Furthermore, no significant differences were found between treatment conditions regarding the number of clinical management sessions and drug scores throughout the trial. The mean number of TAU sessions was 4.27 for the TAU group and 4.53 for the TAU + IPT group. The mean number of IPT sessions was 11.53. Five patients in the TAU + IPT group had fewer than 8 IPT sessions.

Outcomes

Primary outcome

The mean depressive symptoms scores on the HDRS significantly improved over time in both conditions from baseline until week 24: TAU (mean difference: 4.57; CI95%: 0.59–8.55; $d=0.73$; CI95%: 0.08–1.36) vs. IPT + TAU (mean difference: 5.86, CI95%: 1.50–10.22; $d=0.93$; CI95%: 0.19–1.63). However, there was no significant time by group interactions (Table 2). The results remained unchanged after including drug score change and baseline HDRS as covariates (see the supplemental material). The estimated means from the mixed model are listed in Table 2.

Secondary outcomes

The mean depressive symptoms scores on the BDI (secondary outcome) significantly improved over time in both conditions from baseline until week 24: TAU (mean difference: 6.26; confidence interval for difference: -2.17–14.70; $d=0.55$; CI95%: -0.08–1.15) vs. IPT + TAU (mean difference: 7.96; confidence interval for difference: -1.66–17.58; $d=0.70$; CI95%: -0.03–1.40). Again, there was no significant time by group

interaction (Table 2). CGI also improved over time, with no significant time by group interaction (Table 2).

The mean values and standard deviations of the four domains and overall questions of the WHOQOL-B are listed in Table 2. We recovered a significant improvement over time in both treatment conditions in the physical domain and in one of the overall QOL questions. We failed to find significant differences over time in the other WHOQOL-B domains. There was no significant time by group interaction, except for the social domain.

Response and remission

Considering the intention-to-treat sample the differences in response rates and remission were not significant: TAU=22.2% vs. TAU + IPT=35.5% ($\chi^2=0.709$; $p=0.40$) and TAU=16.7% vs. TAU + IPT=28.6% ($\chi^2=0.653$, $p=0.419$), respectively. Considering the sample of completers, the differences in response rates and remission were also not significant: TAU=22.2% vs. TAU + IPT=20% ($\chi^2=0.019$, $p=0.891$) and TAU=16.7% vs. TAU + IPT=20% ($\chi^2=0.049$, $p=0.825$), respectively.

Discussion

We have examined the effectiveness of IPT as augmentation strategy for TRD. Pharmacotherapy, along with clinical management, was effective at reducing depressive symptoms in tertiary care patients with TRD. The addition of IPT did not produce more benefits in terms of depressive symptoms compared with TAU alone. Our sample is clinically representative; patients were voluntarily looking for treatment in a tertiary service (no special recruitment occurred). Pharmacotherapy was delivered without restrictions, in accordance with the clinician's choice. The hypothesis that IPT would yield a larger reduction in depressive symptoms and improvement in quality of life compared with TAU was not supported by our study.

As far as we know, this study is the first to evaluate the effectiveness of IPT as an augmentation strategy for TRD patients (Gaynes et al., 2011; Stimpson et al.,

2002). So far, only other psychotherapies have been tested. The STAR-D study evaluated cognitive therapy (CT) (Thase et al., 2007), the CoBalt trial evaluated CBT (Wiles et al., 2013) and the REVAMP trial evaluated CBASP and BSP (Kocsis et al., 2009). In the STAR-D study, CT was compared with medication, both as add-on treatments. The results showed that CT was as effective as medication with a better tolerance and a slower onset (Thase et al., 2007). However, besides using a different psychotherapy, the STAR-D design differed from our own: two augmentation strategies were being compared instead of one augmentation strategy versus TAU. In the CoBalt trial, two groups were compared: usual care alone versus usual care plus CBT. Clinicians were free to choose medications. The group that received CBT had higher rates of remission than the usual care alone group. In terms of response and remission rates, the CoBalt trial exhibited comparable results to ours (response: CBT 46%, TAU 22%; remission: CBT 28%, TAU 15%), although our results were not statistically significant. As in our trial, CoBalt patients had long current depressive episodes (>24 months duration: CBT 58%, TAU 60%) (Wiles et al., 2013). In the REVAMP trial, patients were chronically depressed and had not responded to one antidepressant trial, just as in our sample. The authors of the REVAMP trial compared: (1) continued pharmacotherapy and augmentation with CBASP, (2) continued pharmacotherapy and augmentation with BSP, and (3) continued optimized pharmacotherapy alone. There was an algorithm to guide pharmacotherapy. As in our trial, all arms equally improved; there were no differences between treatment groups (Kocsis et al., 2009). Therefore, among three large trials that evaluated psychotherapy as an add-on for TRD, two trials did not find any benefit of this treatment strategy over the other strategy that was tested. We should note that there is a stricter criterion for TRD, which is failure after two previous antidepressant treatments instead of one (Berlim and Turecki, 2007). Also, some authors have advocated that response without remission, the need for additional treatments (Fleck and Horwath, 2005), and an unsatisfactory response to treatment when it is delivered under non-ideal conditions (Rush et al., 2003) are better

defined as difficult-to-treat depression rather than TRD. Nevertheless, the definitions are still controversial and many other studies adopted the same criterion as we used (Wiles et al., 2013; Kocsis et al., 2009).

Besides being treatment-resistant, our sample is also chronic. Psychotherapy in general is less effective for chronically depressed patients than for non-chronically depressed patients (Cuijpers et al., 2010). Moreover, it has been advocated that chronically depressed patients necessitate longer treatments (at least 18 sessions) (Cuijpers et al., 2010); our sample received on average 11 sessions. This fact may explain why we could not find benefits of adding IPT to this population. Considering IPT studies for non-resistant depression, one meta-analysis evaluated IPT as a treatment for depression (Cuijpers et al., 2011b). The mean effect size indicating the difference between IPT along with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone was small and not statistically significant: $d=0.16$ (CI95%=-0.03–0.36; number needed to treat=11.11) in favor of combination treatment. We can conclude from this study that if one of these two treatments is superior the difference is small. Moreover, all studies that we have focused on were efficacy trials, which limits their applicability to real-world practice. A study like ours, on the other hand, requires IPT to perform better in order to supersede pharmacotherapy.

In agreement with the need for more pragmatic designs, Peeters et al. (2013) reported an effectiveness trial comparing CT, IPT and pharmacotherapy. Unlike our investigation, this trial compared psychotherapy alone with combined treatment, instead of pharmacotherapy alone. Additionally, the treatment was chosen via mutual agreement by the patient and therapist. As in our trial, patients from all treatment arms equally improved with no significant differences among them (Peeters et al., 2013). This fact may be a consequence of adopting a more pragmatic design, which dilutes the treatment effects because of its heterogeneity and non-controlled nature (Patsopoulos, 2011).

Moreover, the majority of individuals in our sample have a low socioeconomic status and are exposed to many kinds of stress: poverty, family drug problems, violence, etc. We hypothesize that the continuous exposure to stressful life events overwhelms a patient's capacity to actively deal with these stressors, as the IPT technique proposes. In accordance with our hypothesis, one study found that clinical management was superior to IPT for patients with low functioning and low social support (Lespérance et al., 2007), and IPT was not superior to clinical management for patients with a high baseline of social dysfunction (Sotsky et al., 1991). What may occur is that our patients cannot simultaneously deal with IPT demands plus chronic stress exposure; they may do better with the lower demands of regular clinical management (Lespérance et al., 2007).

The present study has some limitations. First, our small sample limits our ability to detect differences between treatments, and the trial had to be interrupted earlier than previously expected. Second, our therapists were psychiatry residents, which could have reduced the quality of the psychotherapy (even though all therapists were trained and received weekly supervision). Third, inherent to our pragmatic design, the medication was the clinician's free choice, which could favor a bias between groups; we did control for this variable and could not find any difference. On the other hand, this limitation makes our study more generalizable to clinical practice. Our study also has some important strengths: to our knowledge, this study is the first to evaluate IPT in a TRD sample. Moreover, this investigation is the first to do so with a pragmatic design that helps clinician decide whether or not to add IPT to usual care for TRD patients.

In conclusion, TRD is a large challenge to clinical psychiatry and there is an urgent need for effective treatments. According to our study, IPT was not effective as adjunctive treatment. Larger trials are needed to rule out more discrete effects from IPT, which could not be detected by our research.

Supplemental material

In order to control for antidepressant medication prescription we created a medication score. Our objective was to evaluate if both groups were similarly medicated. The following items were computed: 1) the number of drugs added, 2) the number of drugs subtracted, 3) the percentage of dose increase (starting from the lowest therapeutically dose and considering the initial and final dose), and 4) the percentage of dose decrease for each patient from baseline until week 24. For example, consider a patient who entered the study receiving fluoxetine 20 mg, and during the trial his or her fluoxetine dose was increased to 60 mg and amitriptyline was added and then increased to a dosage of 150 mg. This patient have the following score: 1) drugs added: 1 point, 2) drugs subtracted: zero points, 3) percentage of drug increase: 300% of fluoxetine plus 100% of amitriptyline starting from 75 mg, for a total of 400%, 4) percentage of dose decrease: 0%. Each one of the items was individually considered one covariate in the supplemental analysis.

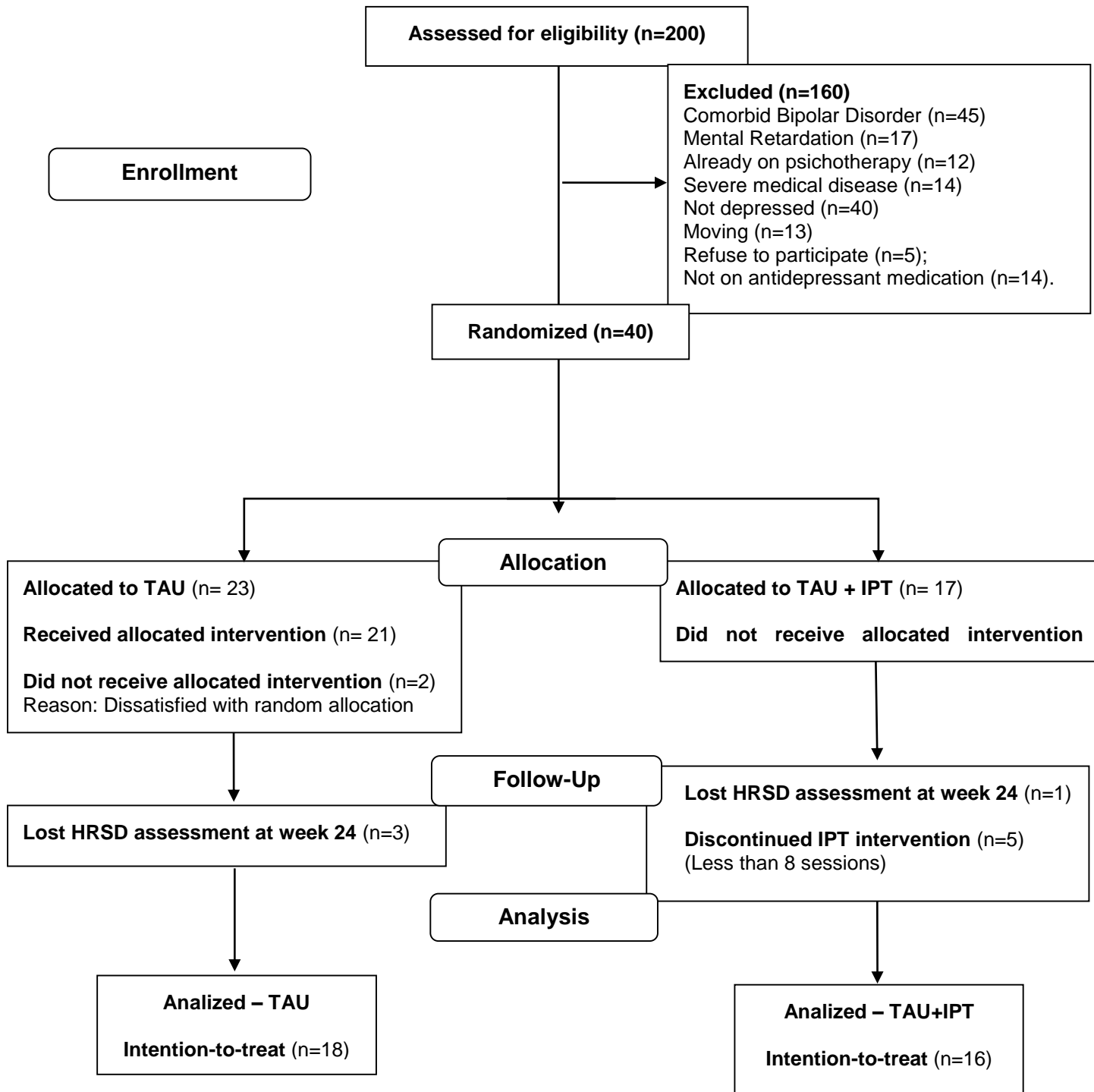
References

- Bauer, M., Adli, M., Ricken, R., Severus, E., Pilhatsch, M., 2014. Role of Lithium Augmentation in the Management of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs* 28, 331–342. doi:10.1007/s40263-014-0152-8
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P.C., Angst, J., Möller, H.-J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders, 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 14, 334–385. doi:10.3109/15622975.2013.804195
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.
- Berlim, M.T., Turecki, G., 2007. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 696–707. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.03.009
- Cuijpers, P., Geraedts, A.S., van Oppen, P., Andersson, G., Markowitz, J.C., van Straten, A., 2011. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 168, 581–592. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101411
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S.D., Andersson, G., 2010. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 51–62. doi:10.1016/j.cpr.2009.09.003
- Fava, M., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., McGrath, P.J., Thase, M.E., Warden, D., Biggs, M., Luther, J.F., Niederehe, G., Ritz, L., Trivedi, M.H., 2006. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1161–1172. doi:10.1176/appi.ajp.163.7.1161
- Fawcett, J., Epstein, P., Fiester, S.J., Elkin, I., Autry, J.H., 1987. Clinical management--imipramine/placebo administration manual. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Psychopharmacol. Bull.* 23, 309–324.
- Fleck, M.P., Horwath, E., 2005. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr. Serv. Wash. DC* 56, 1005–1011. doi:10.1176/appi.ps.56.8.1005
- Fleck, M.P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon, V., 2000. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev. Saúde Pública* 34, 178–183.
- Gaynes, B.N., Lux, L.J., Lloyd, S.W., Hansen, R.A., Gartlehner, G., Keener, P., Brode, S., Evans, T.S., Jonas, D., Crotty, K., Viswanathan, M., Lohr, K.N., 2011. Nonpharmacologic Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- Gibson, T.B., Jing, Y., Smith Carls, G., Kim, E., Bagalman, J.E., Burton, W.N., Tran, Q.-V., Pikalov, A., Goetzel, R.Z., 2010. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. *Am. J. Manag. Care* 16, 370–377.
- Guy, W., 1976. Assessment manual for psychopharmacology. US Government Printing Office.
- Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Kocsis, J.H., Gelenberg, A.J., Rothbaum, B.O., Klein, D.N., Trivedi, M.H., Manber, R., Keller, M.B., Leon, A.C., Wisniewski, S.R., Arnow, B.A., Markowitz, J.C., Thase, M.E., REVAMP Investigators, 2009. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of

- antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 1178–1188. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.144
- Lam, R.W., Kennedy, S.H., Grigoriadis, S., McIntyre, R.S., Milev, R., Ramasubbu, R., Parikh, S.V., Patten, S.B., Ravindran, A.V., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J. Affect. Disord.* 117 Suppl 1, S26–43. doi:10.1016/j.jad.2009.06.041
- Lespérance, F., Frasere-Smith, N., Koszycki, D., Laliberté, M.-A., van Zyl, L.T., Baker, B., Swenson, J.R., Ghatavi, K., Abramson, B.L., Dorian, P., Guertin, M.-C., CREATE Investigators, 2007. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 297, 367–379. doi:10.1001/jama.297.4.367
- March, J., Kraemer, H.C., Trivedi, M., Csernansky, J., Davis, J., Ketter, T.A., Glick, I.D., 2010. What Have We Learned about Trial Design From NIMH-Funded Pragmatic Trials? *Neuropsychopharmacology* 35, 2491–2501. doi:10.1038/npp.2010.115
- March, J.S., Silva, S.G., Compton, S., Shapiro, M., Califf, R., Krishnan, R., 2005. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 162, 836–846. doi:10.1176/appi.ajp.162.5.836
- Nierenberg, A.A., Fava, M., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., McGrath, P.J., Alpert, J.E., Warden, D., Luther, J.F., Niederehe, G., Lebowitz, B., Shores-Wilson, K., Rush, A.J., 2006. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1519–1530; quiz 1665. doi:10.1176/appi.ajp.163.9.1519
- Patsopoulos, N.A., 2011. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin. Neurosci.* 13, 217–224.
- Peeters, F., Huibers, M., Roelofs, J., van Breukelen, G., Hollon, S.D., Markowitz, J.C., van Os, J., Arntz, A., 2013. The clinical effectiveness of evidence-based interventions for depression: A pragmatic trial in routine practice. *J. Affect. Disord.* 145, 349–355. doi:10.1016/j.jad.2012.08.022
- Reynolds, C.F., 3rd, Frank, E., Perel, J.M., Imber, S.D., Cornes, C., Miller, M.D., Mazumdar, S., Houck, P.R., Dew, M.A., Stack, J.A., Pollock, B.G., Kupfer, D.J., 1999. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 281, 39–45.
- Rush, A.J., Thase, M.E., Dubé, S., 2003. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 743–753. doi:10.1016/S0006-3223(03)00088-X
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Stewart, J.W., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Ritz, L., Biggs, M.M., Warden, D., Luther, J.F., Shores-Wilson, K., Niederehe, G., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N. Engl. J. Med.* 354, 1231–1242. doi:10.1056/NEJMoa052963
- Sotsky, S.M., Glass, D.R., Shea, M.T., Pilkonis, P.A., Collins, J.F., Elkin, I., Watkins, J.T., Imber, S.D., Leber, W.R., Moyer, J., 1991. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J. Psychiatry* 148, 997–1008. doi:10.1176/ajp.148.8.997
- Stimpson, N., Agrawal, N., Lewis, G., 2002. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 181, 284–294.

- Thase, M.E., Friedman, E.S., Biggs, M.M., Wisniewski, S.R., Trivedi, M.H., Luther, J.F., Fava, M., Nierenberg, A.A., McGrath, P.J., Warden, D., Niederehe, G., Hollon, S.D., Rush, A.J., 2007. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 164, 739–752. doi:10.1176/ajp.2007.164.5.739
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Ware, J.H., Hamel, M.B., 2011. Pragmatic trials--guides to better patient care? *N. Engl. J. Med.* 364, 1685–1687. doi:10.1056/NEJMp1103502
- Weissman, M.M., 2000. *Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy, Basic behavioral science.* Basic Books, New York.
- Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., Ridgway, N., Turner, N., Campbell, J., Garland, A., Hollinghurst, S., Jerrom, B., Kessler, D., Kuyken, W., Morrison, J., Turner, K., Williams, C., Peters, T., Lewis, G., 2013. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *The Lancet* 381, 375–384. doi:10.1016/S0140-6736(12)61552-9

Figure 1 – Trial Flowchart



Notes: TAU, treatment as usual; IPT, Interpersonal Psychotherapy; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale.

Table 1 - Sample description

	TAU (n=23)		IPT+TAU (n=17)		Statistic	p-value
	N	%	N	%		
Gender						0.582
Female	19	82.6	15	88.2	$X^2_{(df=1)}=0.303$	
Marital Status					$X^2_{(df=3)}=1.441$	0.771
Single	2	9.5	2	11.8		
Married	9	42.9	8	47.1		
Separated	10	45.5	5	29.4		
Widowed	1	4.8	2	11.8		
Employment Status					$X^2_{(df=7)}=4.442$	0.721
Employed	4	18.2	3	17.6		
Unemployed	4	19	2	11.8		
Unwaged domestic work	3	14.3	1	5.9		
Student	1	4.8	0	0		
Disablement benefit	8	38.1	6	35.3		
Social Class					$X^2_{(df=4)}=7.393$	0.136
Class A/B	3	14.3	4	23.5		
Class C	18	81.8	13	76.5		
Class D/E	1	4.8	0	0		
Comorbidities						
Social Phobia	5	23.8	2	11.8	$X^2_{(df=1)}=2.250$	0.134
Panic Disorder	1	4.8	1	5.9	$X^2_{(df=1)}=0.026$	0.871
Agoraphobia	5	23.8	4	23.5	$X^2_{(df=1)}=0.000$	>0.999
Specific Phobia	14	66.7	8	47.1	$X^2_{(df=1)}=0.823$	0.364
OCD	1	4.8	4	23.5	$X^2_{(df=1)}=1.702$	0.192
PTSD	1	4.8	0	0	$X^2_{(df=1)}=0.823$	0.364
GAD	7	33.3	7	41.2	$X^2_{(df=1)}=0.024$	0.877
FH of psychiatric disorder	20	90.9	16	94.1	$X^2_{(df=1)}=0.193$	0.718
FH of depression	12	54.5	12	70.6	$X^2_{(df=1)}=1.043$	0.471
	Mean	SD	Mean	SD	Statistic	p-value
Age (years)	49.18	12.5	49.3	12.31	$t_{(df=37)}=-0.314$	0.987
Years of education	9.6	2.66	7.94	4.25	$t_{(df=35)}=1.350$	0.183
Depression						
N of depressive episodes	2.57	2.15	2.4	1.35	$t_{(df=34)}=0.271$	0.788
Current episode (months)	29.05	27.33	33.5	36.64	$t_{(df=37)}=-0.432$	0.668
First episode – Age	35.67	16.26	35.7	16.61	$t_{(df=35)}=-0.004$	0.997
Baseline outcomes scores						
Whoqol Domains scores						
Physical health	36.86	11.17	34	12.79	$t_{(df=34)}=0.203$	0.840
Psychological	36.11	14.45	36.9	16.8	$t_{(df=34)}=-0.159$	0.874
Social	49.6	18.72	52.2	20.28	$t_{(df=34)}=-0.400$	0.692
Environmental	47.02	11.06	50.2	13.74	$t_{(df=34)}=-0.769$	0.447
Overall 1	9.65	6.01	12.5	5.5	$t_{(df=36)}=-1.480$	0.148

Overall 2	8.3	5.7	7.81	6.25	$t_{(df=35)}=0.264$	0.793
HDRS score	18.45	5.28	19.8	5.06	$t_{(df=37)}=-0.817$	0.419
BDI score	28.86	8.04	31.4	11.62	$t_{(df=37)}=-0.790$	0.435
CGI score	4.23	0.97	4.47	0.62	$t_{(df=37)}=-0.897$	0.375
Treatment conditions						
Drug scores: baseline to 24w						
Drugs added	0.86	0.79	1.29	0.98	$t_{(df=36)}=-1.516$	0.138
Drugs subtracted	0.57	0.81	1	0.93	$t_{(df=36)}=-1.513$	0.139
% drug dose increase	119.7	112.04	74.47	76.94	$t_{(df=36)}=1.415$	0.166
% drug dose decrease	9.90	24.65	4.12	12.78	$t_{(df=36)}=0.876$	0.387
N of TAU sessions	4.27	1.35	4.53	8.74	$t_{(df=37)}=-0.680$	0.501
N of IPT sessions			11.53	3.59		

Note: No significant differences between groups. Comparisons of proportions were performed using the chi-square test and of means with Student t test. TAU, treatment as usual; IPT, Interpersonal Psychotherapy; FH, Family History; OCD, obsessive compulsive disorder; posttraumatic stress disorder; GAD, generalized anxiety disorder; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CGI, Clinical Global Impression; 24w, 24 weeks.

Table 2 - Linear mixed models of TAU or TAU+IPT in TRD

	Baseline		Week 8		Week 12		Week 19		Week 24		p-value ^a		
	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	Time	Group	T*G
HDRS	18.4 (SE=1.3)	19.8 (SE=1.5)					13.8 (SE=1.4)	12.3 (SE=1.7)	13.9 (SE=1.4)	14.0 (SE=1.6)	<0.001	0.986	0.322
CGI	4.2 (SE=0.2)	4.5 (SE=0.3)					3.2 (SE=0.2)	3.0 (SE=0.3)	3.4 (SE=0.3)	3.2 (SE=0.3)	<0.001	0.874	0.501
BDI	28.9 (SE=2.5)	31.3 (SE=2.8)	28.9 (SE=2.7)	29.7 (SE=3.1)	27.9 (SE=2.6)	25.3 (SE=2.9)	22.3 (SE=2.6)	26.0 (SE=3.0)	22.6 (SE=2.5)	23.4 (SE=2.9)	0.001	0.742	0.520
WHOQOL-B Domains													
Physical	34.9 (SE=3.3)	32.6 (SE=3.8)	33.7 (SE=4.1)	39.9 (SE=4.4)	34.8 (SE=4.1)	41.1 (SE=4.3)	39.4 (SE=3.4)	44.1 (SE=4.1)	39.7 (SE=3.4)	46.8 (SE=3.9)	0.027	0.320	0.304
Psychological	36.1 (SE=3.8)	36.3 (SE=4.3)	40.4 (SE=5.1)	44.7 (SE=5.3)	43.0 (SE=5.2)	42.0 (SE=5.4)	42.6 (SE=4.0)	42.7 (SE=4.7)	40.8 (SE=3.9)	43.8 (SE=4.4)	0.061	0.799	0.940
Social	49.6 (SE=4.4)	50.1 (SE=5.0)	37.9 (SE=5.3)	56.3 (SE=5.7)	42.8 (SE=5.4)	59.4 (SE=5.7)	46.8 (SE=4.5)	49.7 (SE=5.4)	51.6 (SE=4.4)	47.3 (SE=5.1)	0.852	0.236	0.014
Environmental	47.0 (SE=3.8)	49.5 (SE=4.3)	49.5 (SE=6.1)	52.6 (SE=6.1)	51.7 (SE=6.1)	47.7 (SE=6.2)	49.6 (SE=4.1)	63.0 (SE=5.1)	47.3 (SE=3.9)	51.1 (SE=4.4)	0.368	0.359	0.485
Overall 1	9.7 (SE=1.1)	12.5 (SE=1.3)	12.0 (SE=1.6)	14.2 (SE=1.6)	11.4 (SE=1.6)	13.0 (SE=1.7)	13.4 (SE=1.2)	13.9 (SE=1.4)	13.1 (SE=1.2)	13.9 (SE=1.3)	0.025	0.281	0.676
Overall 2	8.4 (SE=1.2)	7.7 (SE=1.4)	9.7 (SE=1.7)	7.7 (SE=1.8)	10.0 (SE=1.8)	8.0 (SE=1.9)	9.6 (SE=1.3)	10.40 (SE=1.5)	8.7 (SE=1.3)	12.3 (SE=1.5)	0.056	0.970	0.074

Notes: TAU, treatment as usual; IPT, interpersonal psychotherapy; HDRS, Hamilton depression rating scale; CGI, clinical global impression; BDI, Beck inventory depression; WHOQOL-B, World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life (brief version); T, time; G, Group; ^a Linear mixed models.

Supplemental material - Table 1 - Linear mixed models of TAU or TAU+IPT in TRD after controlling for baseline HDRS

	Baseline		Week 8		Week 12		Week 19		Week 24		p-value ^a		
	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	TAU	IPT+TAU	Time	Group	T*G
HDRS	19.02 (SE=1.1)	19.3 (SE=1.2)					14.4 (SE=1.1)	11.7 (SE=1.4)	14.3 (SE=1.1)	13.3 (SE=1.3)	<0.001	0.341	0.255
CGI	4.3 (SE=0.2)	4.4 (SE=0.2)					3.3 (SE=0.2)	2.8 (SE=0.3)	3.5 (SE=0.2)	3.2 (SE=0.3)	<0.001	0.447	0.471
BDI	29.1 (SE=2.3)	30.8 (SE=2.7)	29.1 (SE=2.6)	29.0 (SE=3.0)	28.1 (SE=2.5)	24.5 (SE=2.8)	22.6 (SE=2.4)	25.2 (SE=2.8)	22.8 (SE=2.4)	22.6 (SE=2.8)	0.001	0.991	0.519
WHOQoL-B Domains													
Physical	34.6 (SE=3.3)	33.4 (SE=3.7)	33.4 (SE=4.0)	40.5 (SE=4.3)	34.6 (SE=4.0)	41.7 (SE=4.3)	39.1 (SE=3.4)	44.7 (SE=4.0)	39.4 (SE=3.3)	47.5 (SE=3.8)	0.029	0.222	0.325
Psychological	35.8 (SE=3.7)	37.3 (SE=4.2)	39.9 (SE=5.0)	45.2 (SE=5.1)	42.7 (SE=5.1)	42.7 (SE=5.2)	42.2 (SE=3.8)	43.6 (SE=4.5)	40.5 (SE=3.7)	44.7 (SE=4.3)	0.067	0.604	0.946
Social	49.4 (SE=4.3)	50.8 (SE=5.0)	37.7 (SE=5.3)	56.8 (SE=5.7)	42.6 (SE=5.3)	60.1 (SE=5.7)	46.6 (SE=4.5)	50.6 (SE=5.3)	51.7 (SE=4.4)	48.0 (SE=5.1)	0.838	0.182	0.015
Environmental	46.8 (SE=3.8)	50.1 (SE=4.3)	49.0 (SE=6.1)	52.1 (SE=6.1)	51.5 (SE=6.1)	47.5 (SE=6.1)	49.4 (SE=4.1)	63.6 (SE=5.0)	47.1 (SE=3.9)	51.7 (SE=4.4)	0.358	0.296	0.438
Overall 1	9.6 (SE=1.1)	12.8 (SE=1.2)	12.0 (SE=1.5)	14.3 (SE=1.6)	11.3 (SE=1.6)	13.1 (SE=1.7)	13.3 (SE=1.1)	14.2 (SE=1.4)	13.0 (SE=1.1)	14.2 (SE=1.3)	0.024	0.184	0.671
Overall 2	8.2 (SE=1.2)	8.1 (SE=1.3)	9.5 (SE=1.6)	7.9 (SE=1.7)	9.9 (SE=1.7)	8.2 (SE=1.8)	9.5 (SE=1.2)	10.8 (SE=1.5)	8.6 (SE=1.2)	12.7 (SE=1.4)	0.050	0.812	0.068

Notes: TAU, treatment as usual; IPT, interpersonal psychotherapy; HDRS, Hamilton depression rating scale; CGI, clinical global impression; BDI, Beck inventory depression; WHOQOL-B, World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life (brief version); T, time; G, Group; ^a Linear mixed models.

8. Considerações finais

Nessa tese foram apresentados dois artigos que têm em comum o estudo de pacientes com depressão de difícil tratamento. O primeiro estudo dedica-se ao estudo da heterogeneidade biológica da depressão. Para isso propusemos uma classificação de pacientes deprimidos baseada em biomarcadores. Os achados demonstram que os pacientes se agrupam em duas classes de acordo com dois padrões distintos de distribuição de marcadores periféricos de inflamação, estresse oxidativo e atividade neurotrófica. A primeira classe apresenta marcador neurotrófico alto e marcadores inflamatórios baixos enquanto a segunda classe apresenta o padrão oposto. As duas classes se diferenciam pela ocorrência de trauma na infância, sendo que a primeira apresenta escores mais altos de trauma infantil quando comparada à segunda. O trauma na infância é, assim, o validador etiológico dessa classificação. Hipotetizamos que diferenças na ocorrência de trauma na infância levam a dois padrões biologicamente distintos de depressão, muito embora fenomenologicamente semelhantes, uma vez que o perfil sintomático é similar entre as duas classes.

O estudo propõe uma classificação baseada em biomarcadores com o intuito de avançar em relação aos sistemas classificatórios atuais, os quais são baseados em características fenomenológicas. Ele inova ao propor uma classificação baseada em um painel de biomarcadores ao invés de em marcadores isolados e ao usar um método estatístico “centrada no sujeito”, a LCA, em oposição à abordagem tradicional centrada em variáveis. A LCA gera classes de pacientes que compartilham indicadores semelhantes – no caso, padrões de distribuição de biomarcadores. O resultado desse método se assemelha ao raciocínio clínico, que faz o agrupamento de pacientes por modelos prototípicos. O uso da LCA pode ser muito útil para a compreensão da heterogeneidade dos demais transtornos psiquiátricos, sendo capaz de elucidar como as variáveis se distribuem em cada grupo de pacientes.

O segundo estudo apresenta os resultados de um ensaio clínico randomizado controlado de TIP como tratamento adjuvante ao manejo medicamentoso usual de pacientes com DRT. Segundo nossos resultados, não houve benefício na adição da TIP ao tratamento desses pacientes, tanto em relação à gravidade de sintomas quanto em relação à medida de qualidade de vida. Ambos os grupos melhoraram de maneira similar. O estudo adotou um desenho mais pragmático, diferentemente dos ensaios mais explanatórios, desenhados para avaliar eficácia. Dessa forma, nossos resultados podem ser extrapolados para a “vida real” de maneira mais fidedigna, ajudando o clínico a tomar a decisão de adicionar ou não TIP ao manejo de pacientes resistentes. O método estatístico usado para avaliar os resultados desse estudo foi o de Modelos Mistos, que é considerado o método mais adequado para avaliar medidas repetidas. O método leva em conta a variação das medidas de desfecho ao longo do tempo e é capaz de comparar o comportamento das variáveis entre dois grupos, o que se adequa a ensaios clínicos com múltiplas aferições.

Esse foi o primeiro estudo a avaliar a TIP em pacientes com DRT. Nosso resultado vai ao encontro dos achados da literatura que têm encontrado resultados desanimadores no emprego das psicoterapias nesse subgrupo de pacientes. A DRT representa um grande desafio em termos terapêuticos e é responsável pela maior parte do ônus do TDM no mundo. Em função disso, é essencial que as estratégias terapêuticas sejam testadas usando metodologia científica rigorosa de modo a orientar adequadamente o manejo desses pacientes. A escolha pelo desenho pragmático está em consonância com as recomendações da literatura e com grandes ensaios clínicos conduzidos em psiquiatria nos últimos anos.

Estudamos nessa tese os pacientes com depressão sob dois vértices distintos: o primeiro parte da base e correlaciona a biologia da depressão com a sua etiologia nas experiências infantis; o segundo parte do topo e testa uma técnica de tratamento que correlaciona sintomas depressivos com questões interpessoais. Ambos os

caminhos pesquisados convergem para a tentativa de melhor tratar os pacientes deprimidos.

9. Anexos

9.1 Email de aceite para publicação do Artigo 2 no periódico *Journal of Affective Disorders*

Track your article [JAD_7468] submitted to Journal of Affective Disorders Entrada x

Elsevier - Article Status <Article_Status@elsevier.com> 18 de mai ☆
para mim ▾

inglês > português Traduzir mensagem Desativar para: inglês x

Please note this is a system generated email from an unmanned mailbox.
If you have any queries we really want to hear from
you via our 24/7 support at <http://help.elsevier.com>

Dear Mrs Hartmann Souza,

Your article Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. will be published in
Journal of Affective Disorders.



To track the status of your article throughout the publication process, please use our article tracking service:
http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html?trk_article=JAD7468&trk_surname=Hartmann Souza




For help with article tracking: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/90


We are committed to publishing your article as quickly as possible. We will therefore send you an alert of each next step in the production process where
your involvement is required. Once the expected dispatch date of your proofs is available, you will be automatically alerted by e-mail.


Yours sincerely,
Elsevier Author Support

9.2 Email de confirmação de submissão do Artigo#1 no periódico *Acta Psychiatrica Scandinavica*

Acta Psychiatrica Scandinavica - Manuscript ID ACP-2015-5238 Entrada x  

 **actapsych@rm.dk** por manuscriptcentral.com 19 de jul (Há 13 dias) ☆  

para mim 

 inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#) [Desativar para: inglês x](#)

19-Jul-2015

Dear Miss Hartmann Souza

Thank you for submitting your manuscript entitled "Biomarker-based classification of major depression: Investigating symptomatic and etiological validators" to the *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

Your manuscript ID is ACP-2015-5238.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/actapsych> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/actapsych>.

Best regards
Acta Psychiatrica Scandinavica Editorial Office

9.3 Artigos publicados durante o período do doutorado

Artigo 1:

Artigo Original

Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, de Souza LH, Remy L, Ceresér KM, Rocha NS. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatr Q.* 2013; 84(4): 485-97. doi: 10.1007/s11126-013-9261-7.

Abstract

There is evidence that the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has implications for the pathophysiology of major depressive disorders (MDD). Measures of BDNF levels are highly dependent on the methodologies used and these vary among different studies. Therefore, the aim of this study was to carry out a descriptive analysis of the methodologies used to measure BDNF in clinical trials (CT) in patients with the diagnosis of major depression. We conducted a qualitative systematic review of CT that included samples of subjects diagnosed with major depression and evaluated the BDNF levels as an outcome. The search was performed on Pubmed, Scielo, Psycinfo and Lilacs. The selected articles were analyzed according to the CONSORT Statement and their methods of BDNF collection and analysis were described. Twenty-eight studies were included in the final analysis. Of those, 6 trials (21.4%) involved non-pharmacological interventions and only half had the MDD diagnosis based on structured interview. Trials used different methods to evaluate BDNF levels: most of them verified serum BDNF levels, 17 (60.7%) trials mentioned that measured BDNF levels in duplicate and 9 (32.1%) collected blood in fasting. A variety of methods for BDNF collection and analysis was used in the different studies, making it difficult to compare results. However, despite of the methodology, BDNF seems to increase after treatment for major depression.

Artigo 2:

Carta ao editor

Salvador J, Massuda R, Andreazza T, Koff WJ, Silveira E, Kreische F, de Souza L, de Oliveira MH, Rosito T, Fernandes BS, Lobato MI. Minimum 2-year follow-up of sex reassignment surgery on Brazilian male-to-female transsexuals. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 66(4):371-2. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02342.x.

Transsexualism is a highly disabling condition in which people experience persistent distress about their anatomical sex and a strong desire to change to the opposite sex. In 1999, the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, established a multidisciplinary program for the care of transsexual participants based on clinical support via a multidisciplinary team that provides physical and psychological help, hormone therapy and sex reassignment surgery (SRS). SRS has been appointed as a factor of improvement in patient social acceptance and body/gender identity concordance is considered responsible for the success of treating transsexualism. Between 1999 and 2009, 243 people were enrolled in this program, 82 of whom underwent SRS. Our group previously described a minimum of 12-month follow up of 18 male-to-female transsexuals who underwent SRS between 2000 and 2004 with regard to their satisfaction with sexual experiences, partnerships, and family member relationships using a research protocol composed of multiple choice and open-ended questions. The aim of this letter is to expand upon our initial findings by describing a minimum 24-month follow up of 52 male-to-female transsexuals after SRS. There were 69 participants with a minimum 2-year follow up. Fifty-two patients were contacted and agreed to participate in this study (75.40%). Seventeen participants (24.60%) were lost to follow up. All participants provided written informed consent. Data are presented as the means standard deviations or percentages. The time of the follow up was 3.8 1.7 (range 2–7) years. Age at follow up was 36.28 8.94 (range 18–58) years. No participant in the study reported regretting SRS. Forty-six participants (88.46%) considered sex as

pleasurable via the neovagina and reported improvement in the quality of their sexual experiences after SRS. Forty-four participants (84.61%) reported that the quality of sexual intercourse was satisfactory to excellent, five participants (9.61%) rated it as average, one (1.92%) rated it as unsatisfactory, and two participants (3.84%) reported that they were not having sex. Thirty-five participants (67.30%) reported that the frequency of sexual intercourse increased after SRS ($P = 0.032$). Forty-one participants (78.84%) reported that initiating and maintaining a relationship had become easier, and 11 (21.16%) reported no change in this regard. The number of subjects with a romantic partner increased from 27 (51.93%) to 34 (65.38%) after SRS ($P = 0.019$). Twenty-nine participants (56.77%) reported an improvement in family relationships, whereas 23 participants (44.23%) did not report a difference. No participant reported deterioration in family relationships after SRS. The current results confirm and extend our previous findings as well as support the notion that SRS has a positive effect on Brazilian male-to-female transsexuals with regard to sexual, romantic, and family relationships. The improvements in family relationships and partnerships might be related to the social adaptation of transsexual participants.

9.4 Instrumentos

CORE – escala de distúrbio psicomotor

1. Não-interatividade

Durante que proporção da entrevista o paciente não responde às “deixas (dicas) sociais” ou deixa de interagir com o entrevistador, i.e., dá a impressão de que o entrevistador não foi percebido? *Um paciente não interativo não necessariamente demonstra um prejuízo da concentração.*

- 0 – Consistentemente interativo
- 1 – Não interativo uma parte do tempo
- 2 – Não interativo uma grande parte do tempo
- 3 – Não interativo quase todo o tempo

2. Imobilidade facial

O avaliador deve estimar a falta de variabilidade momento-a-momento da expressão facial. A profundidade da expressão é importante, sendo que mudanças transitórias e superficiais ou reações meramente sociais não devem receber muita atenção. Desconsidere o piscar fisiológico na sua avaliação.

- 0 – Mobilidade facial dentro dos limites normais
- 1 – Mobilidade facial um pouco restrita
- 2 – Mobilidade facial moderadamente restrita
- 3 – Face fixa e imóvel

3. Curvatura postural

Julgue a presença e a gravidade da curvatura postural (i.e., cabeça inclinada, ombros caídos) de acordo com a idade e o status físico do paciente, enquanto o paciente está sentado, em pé e caminhando.

- 0 – Sem curvatura
- 1 – Postura levemente curvada
- 2 – Postura moderadamente curvada
- 3 – Postura marcadamente curvada

4. Não-reatividade

Avalie qualquer falha por parte do paciente em demonstrar melhora no humor em resposta a alguma gentileza ou às suas tentativas de alegrar (animar) o paciente. Se não há reatividade espontânea, teste-a formalmente (e.g., pergunte a respeito de um interesse ou evento normalmente prazeroso, elogie o paciente sobre alguma característica ou realização ou utilize o humor). Sorrisos espontâneos ou não-forçados durante a entrevista devem gerar uma pontuação “0” para não-reatividade. Sorrisos superficiais ou forçados favorecem uma pontuação positiva.

0 – Humor apropriadamente reativo

1 – Humor levemente não-reativo

2 – Humor moderadamente não-reativo

3 – Humor gravemente não-reativo (nem piorando nem melhorando)

5. Apreensão facial

Pontue a proporção em que a face do paciente demonstra apreensão mórbida sustentada, perplexidade, atordoamento (estar desnordeado), temor ou preocupação torturante. A apreensão não pode ser aliviada substancialmente por tentativas do entrevistador de oferecer conforto realista ou resseguramento. O item não deve ser pontuado a menos que a apreensão seja claramente patológica ou persistente.

0 – Sem apreensão facial

1 – Leve apreensão facial

2 – Moderada apreensão facial

3 – Marcada apreensão facial

6. Atraso da resposta verbal

Julgue a proporção na qual o paciente mostra atraso ou inibição em responder às perguntas. Leve em conta (adapte para) a escolaridade, cultura, idade e língua do paciente.

0 – Sem atraso óbvio para responder

1 – Atraso leve para responder

- 2 – Atraso moderado para responder
- 3 – Atraso grave para responder

7. Tamanho (comprimento) da resposta verbal

Pontue a proporção em que o paciente se abstém (“se trava”) de falar ou responder por qualquer extensão em resposta a questões mais abertas. Adapte ao nível educacional, cultural, idade e linguagem do paciente.

- 0 – Respostas com tamanho apropriado
- 1 – Respostas distintamente encurtadas
- 2 – Respostas geralmente com poucas palavras apenas
- 3 – Mudo(a)

8. Desatenção

Desatenção é, realmente, um prejuízo da concentração conforme julgado pelo observador. Pontue a proporção em que o paciente está desatento à entrevista e ao entrevistador. O paciente pode apresentar plena consciência, mas estar desatento. Isso difere da não-interatividade (Item 1) na medida em que o paciente pode parecer interagir mas é incapaz de manter a atenção à entrevista.

- 0 – Consistentemente atento
- 1 – Desatento uma parte do tempo
- 2 – Desatento grande parte do tempo
- 3 – Desatento quase todo o tempo

9. Agitação facial

Julgue a proporção em que os movimentos faciais e as variações na expressão do paciente indicam temor patológico, espanto, angústia, perplexidade ou tormento mental. A agitação pode ser comumente expressada por explosões súbitas de angústia ou de desespero. Em outros momentos, a face do paciente pode perder mobilidade. Não pontue de acordo com as queixas de ansiedade do paciente. Não pontue movimentos discinésicos que não são associados tipicamente com características mentais atormentadas. Não pontue movimentos

trêmulos ou doenças físicas que possam produzir tremores aparentes. Para distinguir de movimentos associados com ansiedade, reporte-se ao ponto 3 nas diretrizes gerais. Uma pontuação 3 requer agitação persistente e significativa e/ou vários períodos de agitação grave superimpostos em uma expressão facial de espanto, perplexidade e/ou de retardamento.

0 – Sem agitação facial

1 – Agitação facial leve

2 – Agitação facial moderada

3 – Agitação facial persistente e/ou vários períodos de marcada agitação facial

10. Imobilidade corporal (quantidade, não velocidade)

Julgue a proporção em que o paciente movimenta os membros, mãos e o corpo, de acordo com a idade e estado físico do paciente.

0 – Mobilidade dentro dos limites normais

1 – Mobilidade levemente restrita

2 – Mobilidade moderadamente restrita

3 – Virtualmente sem movimento (imóvel)

11. Agitação motora

Pontue atividade motora persistente, excessiva ou inapropriada manifestada por uma inabilidade característica do paciente em ficar sentado ou parado, indicando energia mal-dirigida ou frustra. Movimentos típicos incluem ações como esfregar lentamente as mãos, ficar caminhando, contorcer-se ou vagar. Os movimentos podem apresentar uma qualidade autística. Não pontue tremores, discinesia ou maneirismos. Observe o Ponto 3 nas diretrizes gerais. Uma pontuação 2 poderia refletir agitação persistente de gravidade moderada ou períodos de agitação relativamente grave, enquanto uma pontuação 3 refletiria agitação persistente e grave.

0 – Sem anormalidade ou movimentos mais típicos de ansiedade

1 – Agitação motora leve

2 – Agitação persistente de gravidade moderada ou períodos de intensidade moderada

3 – Agitação motora grave, completamente incapaz de permanecer sentado

12. Pobreza de associações

Julgue quão vagas são as informações dadas e a proporção em que os tópicos e temas carecem de explicação ou de riqueza, novamente levando em consideração diferenças educacionais e culturais. Ignore a proporção em que o paciente fala livremente ou não. Pontue em resposta tanto a questões abertas quanto específicas.

- 0 – Sem anormalidades.
- 1 – Leve pobreza de associações
- 2 – Moderada pobreza de associações
- 3 – Grave pobreza de associações

13. Movimentos lentificados (velocidade, não quantidade)

Pontue qualquer lentificação nos movimentos, levando em consideração a idade e o estado físico do paciente. Observe o paciente entrando e saindo da sala, sentando e levantando, ou teste pedindo ao paciente que caminhe pela extensão da sala.

- 0 – Movimentos de velocidade normal
- 1 – Movimentos levemente lentificados
- 2 – Movimentos moderadamente lentificados
- 3 – Movimentos gravemente lentificados

14. Estereotipia verbal

Pontue a proporção em que o discurso do paciente é morbidamente repetitivo ou perseverante (e.g., constantemente procura obter, mas geralmente inacessível à tranquilização, freqüentemente importunando ou queixando-se sem dar atenção ao tempo ou local). A repetição de assuntos limitados, freqüentemente de natureza mundana (corriqueira) ou aparentemente inapropriada é particularmente característica. Tipicamente, o efeito da interrupção em tal produção verbal é mínimo, bem como o grau em que os assuntos do paciente são alterados ou desviados pela situação da entrevista.

- 0 – Sem estereotipia verbal óbvia
- 1 – Estereotipia verbal leve

2 – Estereotipia verbal moderada

3 – Estereotipia verbal grave

15. Atraso na atividade motora

Julgue a proporção em que o paciente demonstra atraso ou inibição para iniciar movimento (e.g., levantar-se para deixar a sala), de acordo com a idade e o status físico do paciente.

0 – Sem atraso óbvio na atividade motora

1 – Leve atraso na atividade motora

2 – Moderado atraso na atividade motora

3 – Grave atraso na atividade motora

16. Prejuízo na espontaneidade da fala

Julgue o prejuízo na espontaneidade da fala, levando em consideração qualquer provável influência educacional, cultural ou outra relevante e pontue em resposta tanto a questões abertas quanto específicas.

0 – Levanta assuntos espontaneamente

1 – Perda leve da espontaneidade

2 – Perda moderada da espontaneidade

3 – Sem fala espontânea

17. Lentificação do ritmo da fala

Julgue qualquer lentificação do ritmo da fala, de acordo com a idade e o status físico do paciente.

0 – Ritmo da fala normal

1 – Ritmo da fala levemente diminuída

2 – Ritmo da fala moderadamente diminuída

3 – Ritmo da fala marcadamente diminuída

18. Movimentos estereotipados

Pontue a presença e a gravidade de certos movimentos persistentes, repetitivos ou sem propósito. Movimentos estereotípicos são distintos, não-usuais, idiossincráticos e freqüentemente bizarros. Exemplos de movimentos estereotipados podem ser esfregar as mãos de uma maneira um tanto bizarra, picar a pele, remexer as roupas e a pele em associação com uma conduta autística e perturbada. Para serem pontuados como presentes os movimentos devem ser óbvios, característicos e pouco afetados por distração externa. Nós consideramos movimentos estereotipados como uma variável de alto grau de agitação motora (Item 11). Assim, todos os pacientes deprimidos com movimentos estereotipados apresentarão agitação motora, mas o inverso não é necessariamente verdadeiro. Se o Item 11 (“agitação motora”) apresentou escore “0”, então um escore “0” deve ser atribuído aqui.

0 – Movimentos normais não-estereotipados

1 – Grau leve de movimentos estereotipados (use para aqueles que demonstram apenas torcer as mãos)

2 – Grau moderado de movimentos estereotipados

3 – Grau grave de movimentos estereotipados

Escala de Depressão de Hamilton

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 normais.

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 GASTROINTESTINAIS

0. Nenhum
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
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.

Inventário de Depressão de Beck – BDI-I

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____ / ____ / ____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1-

- 0 Não me sinto triste
- 1 Eu me sinto triste
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

2-

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Acho que nada tenho a esperar
- 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

3-

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

4-

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

5-

- 0 Não me sinto especialmente culpado
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto sempre culpado

6-

- 0 Não acho que esteja sendo punido
- 1 Acho que posso ser punido
- 2 Creio que vou ser punido
- 3 Acho que estou sendo punido

7-

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 2 Estou enojado de mim
- 3 Eu me odeio

8-

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

9-

- 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
- 2 Gostaria de me matar

3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

10-

0 Não choro mais que o habitual

1 Choro mais agora do que costumava

2 Agora, choro o tempo todo

3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria

11-

0 Não sou mais irritado agora do que já fui

1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava

2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo

3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

12-

0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas

1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar

2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas

3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13-

0 Tomo decisões tão bem quanto antes

1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava

2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes

3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

14-

0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes

1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo

2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo

3 Acredito que pareço feio

15-

0 Posso trabalhar tão bem quanto antes

1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa

2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa

3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho

16-

0 Consigo dormir tão bem como o habitual

1 Não durmo tão bem como costumava

2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

17-

0 Não fico mais cansado do que o habitual

1 Fico cansado mais facilmente do que costumava

2 Fico cansado em fazer qualquer coisa

3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

18-

0 O meu apetite não está pior do que o habitual

1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser

2 Meu apetite é muito pior agora

3 Absolutamente não tenho mais apetite

19-

- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
- 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio
- 2 Perdi mais do que 5 quilos
- 3 Perdi mais do que 7 quilos

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____

20-

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa

21-

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo

CTQ - Questionário sobre traumas na infância

Nome: _____

As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente.

Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível.

Para cada afirmação circule a resposta que melhor descreve o que você acha que ocorreu enquanto crescia. Se você deseja mudar sua resposta, coloque um X na antiga e circule a nova escolha.

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às Vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido(a)”, “preguiçoso(a)” ou “feio(a)”.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da minha família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Eu tive que usar roupas sujas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Eu me senti amado(a).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Eu apanhei tanto de alguém da família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que me machucaram.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Eu acredito que fui maltratado(a) fisicamente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Eu tive uma ótima infância.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	•	•	•	•	•
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	•	•	•	•	•
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	•	•	•	•	•
22. Eu tive a melhor família do mundo.	•	•	•	•	•
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.	•	•	•	•	•
24. Alguém me molestou.	•	•	•	•	•
25. Eu acredito que fui maltratado(a) emocionalmente.	•	•	•	•	•
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	•	•	•	•	•
27. Eu acredito que fui abusado(a) sexualmente.	•	•	•	•	•
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio	•	•	•	•	•

WHOQOL-Breve

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

1- Como você avaliaria sua qualidade de vida?

- 1- muito ruim
- 2- ruim
- 3- nem ruim nem boa
- 4- boa
- 5- muito boa

2- Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

- 1- muito insatisfeito
- 2- insatisfeito
- 3- nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- satisfeito
- 5- muito satisfeito

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas:

3- Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

4- O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

5- O quanto você aproveita a vida?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos

- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

6- Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

7- O quanto você consegue se concentrar?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

8- Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

9- Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

- 1- Nada
- 2- Mais ou menos
- 3- Muito pouco
- 4- Bastante
- 5- extremamente

As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

10- Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?

- 1- Nada
- 2- Muito pouco
- 3- Médio
- 4- Muito
- 5- Completamente

11- Você é capaz de aceitar sua aparência física?

- 1- Nada

- 2- Muito pouco
- 3- Médio
- 4- Muito
- 5- Completamente

12- Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

- 1- Nada
- 2- Muito pouco
- 3- Médio
- 4- Muito
- 5- Completamente

13- Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?

- 1- Nada
- 2- Muito pouco
- 3- Médio
- 4- Muito
- 5- Completamente

14- Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?

- 1- Nada
- 2- Muito pouco
- 3- Médio
- 4- Muito
- 5- Completamente

As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

15- Quão bem você é capaz de se locomover?

- 1- Muito ruim
- 2- Ruim
- 3- Nem ruim nem bom
- 4- Bom
- 5- Muito bom

16- Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

17- Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

18- Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

19- Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

20- Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

21- Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

22- Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

23- Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

24- Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

25- Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

- 1- Muito insatisfeito
- 2- Insatisfeito
- 3- Nem satisfeito nem insatisfeito
- 4- Satisfeito
- 5- Muito satisfeito

As questões seguintes referem-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

26- Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

- 1- Nunca
- 2- Algumas vezes
- 3- Frequentemente
- 4- Muito Frequentemente
- 5- Sempre

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário? OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

Formulário de pesquisa geral

PROTOCOLO: _____ PRONTUÁRIO _____

ENTREVISTADOR: _____ DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

I. IDENTIFICAÇÃO

I.1. NOME: _____

I.2. TELEFONE PARA CONTATO: _____/_____

ENDEREÇO: _____ Nº _____ COMPLEMENTO: _____

CIDADE: _____ BAIRRO: _____ CEP: _____

PESSOA DE REFERÊNCIA: _____ TELEFONE: _____

I.3. DATA DE NASCIMENTO ____/____/____ IDADE (em anos): _____

I.4. () SEXO: (1) Masculino (2) Feminino

I.5. () COR: (1) Branca (2) Preta / Parda (3) Outra

I.6 () ESTADO CONJUGAL: (1) Nunca teve companheiro(a) (2) Com companheiro(a)

(3) Separado(a) (4) viúvo(a)

I.7. ANOS DE ESTUDO: _____ (anos necessários para o maior grau de formação atingido)

I.8 () OCUPAÇÃO:

(1) Com atividade remunerada

(2) Sem atividade remunerada (ou atividade com pequeno impacto no sustento familiar)

(3) Do lar

(4) Estudante

(5) Aposentado por tempo de serviço

(6) em Auxílio-doença: Por Transtorno do Humor () Sim () Não

(7) Aposentado por invalidez: Por Transtorno do Humor () Sim () Não

(8) Outra

Classificação Econômica

1. Posse de Itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em Cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4

Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada Mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de Pó	0	1	1	1	1
Máquina de Lavar	0	1	1	1	1
Vídeo Cassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

2. Grau de Instrução do chefe da família

Analfabeto /Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

Classe:

(1) A1 (30-34)

(2) A2 (25-29)

(3) B1 (21-24)

(4) B2 (17-20)

(5) C (11-16)

(3) D (6-20)

(6) E (0-5)

História da doença:

1. Tempo desde o início do episódio atual: _____ (meses)

2. Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas: _____

3. Idade na 1ª hospitalização psiquiátrica: _____ anos

4. Idade na última hospitalização: _____ anos

5. Tentativa de suicídio: 1-sim 2-não

Se sim, número: _____ vezes

Tipo de tentativa: 1- arma fogo 2- enforcamento 3-cortar pulsos 4- medicação

5- pular de local alto 6-outro, qual: _____

6. Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: _____anos. 9999- não se aplica (homem)

7. Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1-sim 2-não 9999- não se aplica (homem)

Hábitos

Tabagismo Atual: 1 – sim 2 - não Se sim, tempo de uso: _____anos n° cigarros/dia: _____

Tabagismo Passado: 1- sim 2- não Se sim, tempo uso: _____anos Parou há _____ anos

Quantas horas você dedica a prática de esportes e exercícios físicos por semana?

- 1) Nenhuma
- 2) Menos que 1 hora por semana
- 3) Entre 1 e 2 horas por semana
- 4) Entre 2 e 4 horas por semana
- 5) Mais do que 4 horas por semana

No último mês:_____ No último ano:_____

Medicações em uso (nos últimos 30 dias)

PSICOFÁRMACOS: (1) faz uso (2) não faz uso (3) não sabe

MEDICAÇÃO	DOSE	TEMPO DE USO (MESES)	CLASSE

OUTRAS MEDICAÇÕES: (1) faz uso (2) não faz uso (3) não sabe

MEDICAÇÃO	DOSE	TEMPO DE USO (MESES)	Imunomod.	corticóide

--	--	--	--	--

História Familiar

Problemas Psiquiátricos		
(0) Ausente	(1) Depressão	(2) Tentativa de suicídio
(3) Suicídio	(4) Comportamento Violento	(5) Gastos excessivos
(6) TH Bipolar	(7) Esquizofrenia	(8) Problemas c/ álcool
(9) Problemas c/ Drogas	(10) Problemas c/ jogo	(11) Hospitalização psiquiátrica
(12) Tratamento Psiquiátrico	(13) Outros (<i>registrar</i>)	(14) Não sabe

Grau de Parentesco
1o Grau
P - Pai
M . Mãe
F . Filho(a)
I . Irmã (ão)
2o Grau
T . Tio(a)
P . Primo(a)
S . Sobrinho(a)
A . Avô(ó)

Formulário de pesquisa TIP

Ficha de seguimento ECR TIP

Nome: _____
Endereço: _____ Telefones: _____
Número PROTHUM: _____ Número TIP: _____ Prontuário HCPA: _____
Data Inclusão: ___/___/___ Data início TIP/MC: ___/___/___
Terapeuta: _____ Sala/dia/horário: _____
Terapeuta manejo clínico: _____ Sala: _____
Data avaliações:
Sem 8: ___/___/___
Sem 12: ___/___/___
Sem 19: ___/___/___
Sem 24: ___/___/___

	Medicações	Falta
Semana 1		
Semana 2		
Semana 3		
Semana 4		
Semana 5		
Semana 6		
Semana 7		
Semana 8 ___/___/___		
Semana 9		
Semana 10		
Semana 11		
Semana 12 ___/___/___		
Semana 13		
Semana 14		
Semana 15		
Semana 16		
Semana 17		
Semana 18		
Semana 19 ___/___/___		

Semana 20		
Semana 21		
Semana 22		
Semana 23		
Semana 24 __/__/__		

Termo de Consentimento – Geral

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um trabalho de pesquisa sobre depressão, personalidade, situações estressantes, relação com os pais no passado e genética. Para isto, gostaríamos de contar com a sua colaboração para responder algumas questões. Serão feitas várias perguntas sobre diferentes aspectos de sua vida: sua saúde física, sua vida emocional, sua relação com amigos e familiares, seu meio-ambiente. Além disso, gostaríamos de coletar uma amostra de seu sangue para realizar exames de genética para estudarmos se alguns genes (partes do material genético) estão mais presentes em pacientes com alguns tipos de depressão. Serão analisados genes relacionados a algumas substâncias, como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, que podem ter relação com a depressão. Também serão analisadas outras substâncias que as vezes se alteram em pacientes deprimidos e que não são comumente analisadas em exames de sangue normais, como o BDNF, o S100B e a IL-1.

O sangue coletado será utilizado apenas para os exames da pesquisa. Os exames serão realizados na cidade de Belo Horizonte, MG, em um laboratório da Universidade Federal de Minas Gerais e no laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O grupo coordenador desta pesquisa pertence ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como responsável o Dr. Marcelo Fleck (fone HCPA: 51 3316.8413).

Gostaríamos de deixar claro que o(a) senhor(a) deve ter toda a liberdade para sair desta pesquisa a qualquer momento ou negar-se a participar dela se assim desejar. A desistência de participar dessa pesquisa não influenciará na continuidade de seu tratamento para depressão nesse ambulatório. Asseguramos que todas as informações prestadas pelo(a) senhor(a) e os resultados dos exames de sangue são sigilosos e serão utilizados somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as de um grupo de 200 pessoas.

Se você tiver alguma pergunta a fazer antes de decidir, sinta-se à vontade para fazê-la.

Ao assinar este documento você estará declarando que o leu e compreendeu e que concorda em participar deste estudo.

Data: ____/____/20__

Nome do(a) paciente: _____

Assinatura: _____

Nome do(a) pesquisador(a): _____

Assinatura: _____

Se você concorda em participar deste estudo nos termos acima citados, também solicitamos sua permissão para estocar a amostra de sangue utilizada na coleta até o término do projeto caso houver a possibilidade de serem pesquisados outros genes ligados à depressão. Deixamos claro que se não forem pesquisados outros genes as amostras de sangue não serão utilizadas para outros objetivos e serão devidamente descartadas.

Data: ____/____/20__

Nome do(a) paciente: _____

Assinatura: _____

Nome do(a) pesquisador(a): _____

Assinatura: _____

Termo de Consentimento – Ensaio Clínico TIP

Número do estudo:

Nome do sujeito:

Data de nascimento:

Cód. de identidade do sujeito:

Médico supervisor:

Termo de consentimento livre e esclarecido

Informações sobre o estudo ao paciente

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

Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a Dra. Livia Hartmann de Souza (pesquisadora), pelo telefone (51) 9865-8701 ou a Prof. Lúcia Helena Freitas Ceitlin (pesquisadora responsável) pelo telefone (51) 3359-8294.

Qual é o objetivo da pesquisa?

O objetivo desse estudo é testar se psicoterapia interpessoal, quando usada juntamente com o tratamento com medicação, traz benefícios no tratamento da depressão. Caso haja esta melhora, esta terapia poderá ser útil para ajudar no tratamento desta doença em pacientes que não tenham respondido a tentativas prévias de tratamento.

Como será o estudo?

Caso você concorde em participar do estudo, você será sorteado para receber um dos dois tipos de tratamento: 1) tratamento com medicação, com consultas de frequência mensal, (tal qual ocorreria caso você não participasse desse estudo) ou 2) tratamento com medicação, com consultas com frequência mensal mais a psicoterapia interpessoal. Essa terapia é realizada uma vez por semana, durante quarenta minutos, por um único terapeuta, e tem duração de dezesseis semanas. Nessa terapia serão abordadas as dificuldades psicológicas que você apresenta e que podem estar associadas ao seu quadro depressivo.

Antes da entrada no estudo e ao final de 16 semanas você será convidado a responder alguns questionários a respeito dos seus sintomas, esses questionários servirão para avaliarmos a sua resposta aos tratamentos. Em média, leva-se uma hora para respondê-los. Além disso, colheremos uma amostra de sangue antes do início e após o final do tratamento para avaliarmos como algumas substâncias presentes no sangue se comportam em pacientes que realizam esses tratamentos. É importante ressaltar

que você responderá a esses questionários e realizará a coleta de sangue independentemente do grupo para o qual for sorteado.

Para avaliarmos se a terapia que você está recebendo está sendo conduzida de maneira adequada pelo terapeuta que vai lhe atender precisamos gravar algumas sessões para depois analisá-las. É importante ressaltar que esse material será tratado de maneira sigilosa e que será usado para avaliar o desempenho técnico do profissional que estará lhe atendendo.

Quais são os riscos em participar?

A psicoterapia interpessoal é um tipo de tratamento aprovado para depressão. A psicoterapia é um tratamento psicológico, em que você virá ao hospital uma vez por semana durante quatro meses para conversar com um psiquiatra a respeito dos problemas emocionais que estão ligados à sua depressão. Você poderá se sentir triste e desconfortável por conversar sobre assuntos difíceis para você. Além desse desconforto, não há outros riscos conhecidos da psicoterapia.

Os riscos da punção venosa são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 10 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal.

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.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o tratamento da depressão resistente ao tratamento. Além disso, você poderá se beneficiar da psicoterapia oferecida pelo estudo.

Custos:

Você não terá nenhum custo com os procedimentos realizados ao participar dessa pesquisa. O custo que você terá será o do seu transporte até o hospital para as consultas.

Quais são os meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria e os representantes da Comissão de Ética do HCPA podem necessitar examinar os seus registros a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de medicamento competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro que:

Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.

Informei o médico sobre medicamentos que estou tomando.

Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.

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.

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.

Estou ciente de que algumas consultas poderão ser gravadas pela equipe de pesquisa e que esse material permanecerá em sigilo.

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.

Assinatura do Paciente: _____ Data: __/__/__

Assinatura do Pesquisador: _____ Data: __/__/__

Endereço do pesquisador responsável:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Psiquiatria – 4º andar

Rua Ramiro Barcellos, 2350

Bairro Rio Branco

CEP 90035-903

Comitê de ética e Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2º andar, sala 2227,

Fone: 51 3359-7640

Horário de atendimento das 8h às 17h