

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



Felipe Cesar de Almeida Claudino

**Avaliação de marcadores biológicos e sua associação com desfechos clínicos em
pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em
evidências**

Porto Alegre

2022

Felipe Cesar de Almeida Claudino

Avaliação de marcadores biológicos e sua associação com desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em evidências

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Neusa Sica da Rocha

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Almeida Claudino, Felipe Cesar
Avaliação de marcadores biológicos e sua associação
com desfechos clínicos em pacientes com transtornos
mentais submetidos a psicoterapias baseadas em
evidências / Felipe Cesar Almeida Claudino. -- 2022.
166 f.
Orientador: Neusa Sica da Rocha.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Psicoterapia. 2. Marcadores biológicos. 3. BDNF.
4. Interleucina-6. I. Sica da Rocha, Neusa, orient.
II. Título.

Avaliação de marcadores biológicos e sua associação com desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em evidências

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Neusa Sica da Rocha

Porto Alegre, 09 de fevereiro de 2022.

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese Avaliação de marcadores biológicos e associação com desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em evidências, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Psiquiatria.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Eugênio Horácio Grevet

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a Dr^a Leticia Sanguinett Czepielewski

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marcelo Tromka

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profª Drª Neusa Sica da Rocha – Orientadora
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Este trabalho é dedicado à minha família.

AGRADECIMENTOS

À professora Neusa Sica da Rocha, minha orientadora, pela oportunidade concedida, pelos ensinamentos ao longo desses anos, fundamentais diante dos desafios e adversidades, especialmente durante a pandemia, também pela dedicação à ciência e à docência.

Aos meus pais, José e Marta, pelo apoio incondicional na busca dos meus sonhos e por acreditarem no meu potencial. À minha irmã Cecília e aos meus sobrinhos Arthur e Felipe, por serem minha fonte de alegria e inspiração.

Ao Hugo, pela parceria e apoio em todos os momentos ao longo desses anos.

À professora Margaret Weidenbach Gerbase, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Clarissa Severino Gama, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de ingresso no mundo da ciência e pelos ensinamentos.

Ao Dr. Marcelo Trombka, por sua generosidade e pela confiança desde o início.

Agradeço aos membros da banca, Prof. Eugênio e Prof^a Letícia por generosamente terem aceitado o convite para compor a defesa da banca desta tese.

À Giovana Bristot, pela fundamental contribuição na análise do marcador inflamatório.

À Fernanda Balbinot, pelos conselhos pessoais, profissionais e acadêmicos desde a graduação, compartilhando o desafio de iniciar o doutorado durante o curso de medicina

Aos colegas de pós-graduação Leonardo, Luiza, Antônio, Igor, Josiane, Marta e Rosele.

E aos colegas da iniciação científica Augusto, Gianfranco, Victória, Shanna, Eric e Reebeca, pela dedicação e comprometimento com a pesquisa e o trabalho em grupo.

Aos pacientes, voluntários controles e todos que de alguma forma contribuíram para a pesquisa deste projeto.

À CAPES e FIPE/HCPA, pelo apoio financeiro, ao PPG de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo acolhimento, oportunidade de aprendizagem e apoio ao longo dos anos.

RESUMO

Psicoterapias baseadas em evidências são tratamentos reconhecidos para diversos transtornos psiquiátricos, como depressão, transtorno afetivo bipolar e transtornos de ansiedade. A psicoterapia, associada ou não a psicofármacos, está relacionada a desfechos clínicos favoráveis, como a remissão de sintomas e estabilização clínica. Além dos desfechos citados, há evidências de que as psicoterapias possam levar a alterações em marcadores biológicos, tais como citocinas, neurotrofinas e metabolismo cerebral. Estudar esses marcadores é uma ferramenta para entender os mecanismos fisiológicos do tratamento psicoterápico e compreender a progressão da doença na vigência dessa terapia. O objetivo desta tese é analisar três marcadores biológicos: fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), interleucina-6 (IL-6) e imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) e suas associações com a resposta ao tratamento de psicoterapias baseadas em evidências. O primeiro artigo desta tese revisou sistematicamente os níveis de BDNF em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias individuais, antes e após o tratamento (k=8). Apesar da heterogeneidade dos estudos, os resultados são promissores nos transtornos estudados, estando o aumento dos níveis da neurotrofina associados à melhora clínica, no entanto os resultados em pacientes com diagnóstico de depressão tenham sido inconclusivos. O segundo artigo investigou um biomarcador de atividade neurológica em pacientes com diagnóstico de depressão submetidos à psicoterapia: a ressonância magnética funcional, com paradigma e em repouso, através de uma revisão sistemática (k=19). Dentre múltiplas áreas, a revisão destacou o sistema límbico na resposta à psicoterapia, área associada ao comportamento e emoções. O terceiro artigo, um estudo naturalístico, analisou 52 pacientes submetidos a uma das três seguintes modalidades de psicoterapias baseadas em evidência: terapia interpessoal, terapia cognitivo comportamental e psicoterapia de orientação analítica em relação aos desfechos de internação psiquiátrica, tentativa de suicídio, qualidade de vida, sintomas depressivos e ansiosos associados aos níveis de IL-6. Os níveis de IL-6 nessa amostra não variaram significativamente e os sintomas de depressão, ansiedade e a qualidade de vida se mantiveram estáveis, mas houve redução de tentativa de suicídio (de 48.07% dos participantes para 3.84%; $p=0.003$) e internações psiquiátricas no período (de 40.38% para 3.84% $p=0.003$). Os resultados demonstram o perfil grave dos participantes e o papel da psicoterapia associada à medicação na estabilização desses pacientes. Por fim, o quarto artigo avaliou os níveis de BDNF de um estudo longitudinal naturalístico com amostra de

47 pacientes, considerando variáveis clínicas de histórico de hospitalização psiquiátrica e tentativa de suicídio associada a uso de psicofármacos na resposta ao tratamento e o impacto nos níveis de BDNF. Os resultados mostraram que o uso de lítio está associado ao aumento dos níveis do marcador e que psicoterapias baseadas em evidência reduzem internação (B 0.439; $p=0.019$) e tentativa de suicídio em pacientes com histórico prévio, porém os níveis de BDNF não se alteraram significativamente na amostra analisada ($p=0.855$). Os achados obtidos reforçam a hipótese de que as psicoterapias baseadas em evidência podem cursar com alterações fisiológicas na melhora clínica e sintomática de pacientes com transtornos mentais, porém, a interação com biomarcadores é complexa e a literatura ainda incipiente. A expansão do conhecimento destes mecanismos, a partir dos marcadores estudados, é imprescindível para o incentivo à pesquisa e o reforço no tratamento baseado em evidências com uso de biomarcadores.

Palavras-chave: Psicoterapias baseadas em evidência, Biomarcadores, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, Interleucina-6, Ressonância Magnética Funcional, Terapia Interpessoal, Terapia Cognitivo Comportamental, Psicoterapia de Orientação Analítica

ABSTRACT

Evidence-based psychotherapies are recognized treatments for a variety of psychiatric disorders, such as depression, bipolar affective disorder, and anxiety. Psychotherapy, whether associated with psychotropic drugs, is associated to favorable clinical outcomes, such as symptom remission and clinical stabilization. In addition to the outcomes, there is evidence that psychotherapies can lead to changes in biological markers, such as cytokines, neurotrophins and brain activity. The evaluation of these markers is a tool to understand the physiological mechanisms of psychotherapeutic treatment and understand the progression of the disease during this therapy. Therefore, this thesis aimed to analyze 3 biological markers: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-6 (IL-6) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) and their association with response to evidence-based psychotherapies. The first article systematically reviewed BDNF levels in patients undergoing individual psychotherapies, before and after treatment with individual psychotherapy (k=8). Despite the heterogeneity of the studies, the results were promising in the disorders studied, with the increase in BDNF levels being associated with clinical improvement, although the results in patients diagnosed with depression were inconclusive. The second article investigated a biomarker of neurological activity in patients diagnosed with depression undergoing psychotherapy: functional magnetic resonance imaging, with paradigm and at rest, through a systematic review (k=19). The studies highlighted the role of the limbic system in the response to psychotherapy, an area associated with behavior and emotions, which are altered in individuals with depression. The third article analyzed 52 patients undergoing one of the following three modalities of psychotherapies: interpersonal therapy, cognitive behavioral therapy and psychodynamic psychotherapy and the outcomes of reduced psychiatric hospitalization, suicide attempt, improvement in quality of life, associated depressive and anxiety symptoms. to interleukin-6 levels. Interleukin-6 levels in this sample did not vary significantly and symptoms of depression, anxiety and quality of life remained stable, but there was a reduction in suicide attempts (from 48.07% of participants to 3.84%; $p=0.003$) and psychiatric hospitalizations. in the period (from 40.38% to 3.84% $p=0.003$). The results demonstrated the severe profile of the participants and the role of psychotherapy associated with medication in patient stabilization Finally, the fourth article evaluated the BDNF levels through a naturalistic longitudinal study with a sample of 47 patients, considering clinical variables of psychiatric hospitalization history and suicide attempt associated with the use

of psychotropic drugs in the response to treatment and the impact on BDNF levels. The results showed that lithium use is associated with increased marker levels and that the therapy reduces hospitalization (B 0.439; $p=0.019$) and suicide attempts, but that BDNF levels has not change significantly in the analyzed sample ($p=0.855$). The findings obtained reinforce the idea that evidence-based psychotherapies lead to physiological changes in the clinical and symptomatic improvement of patients with mental disorders. Knowledge of this mechanism is essential for encouraging research and strengthening evidence-based treatment using biomarkers.

Keywords: Evidence-based psychotherapy, Biomarkers, Brain-derived Neurotrophic Factor, interleukin-6, Functional Magnetic Resonance Imaging, Interpersonal Therapy, Cognitive Behavioral Therapy, Analytical Oriented Psychotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo da fisiologia do BDNF na psicoterapia.....	23
Figura 2 - Papel da interleucina no tratamento de depressão.....	24
Figura 3- Métodos de imagem de fMRI.....	25
Figura 4 - Coleta de dados e estratificação de análise de BDNF e IL-6.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Políticas e definições de Psicoterapias baseadas em evidências.....	20
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA – American Psychological Association

APAP – Automatic positive airway pressure

BA – Behavioral Activation

BAI – Beck Anxiety Inventory

BATD – Behavioral Activation Treatment for Depression

BDI– Beck Depression Inventory

BDNF –Brain-derived neurotrophic fator / Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BIS-10 – Barrat Impulsiveness Scale

BOLD- Blood-oxygen-level-dependent

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CBASP – Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy

CBT – Cognitive-Behavioral Therapy

CCMD -3 – Diagnostic Criteria for Mental Disorder in China 3

CGI-CS – Clinical Global Impression Change Scale

CI – Confidence interval

CTQ – Childhood Trauma Questionnaire

DSM V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECT – Eletroconvulsoterapia

EDI – Eating Disorder Inventory

EMDR – Eye movement desensitization and reprocessing

ESS – Epworth Sleepiness Scale

ET – Exposure Therapy

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

fMRI – Functional magnetic resonance imaging / ressonância magnética funcional

GEE – Equações de Estimativas Generalizadas

GIR – Guided Imagery with Relaxation

HCPA – Hospital de Clínica de Porto Alegre

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

IL-6 – Interleucina -6

IPT – Interpersonal therapy

LIPO – Longitudinal Investigation of Psychotherapy Outcomes

M.I.N.I. – Mini International Neuropsychiatric Interview
MDD – Major Depressive Disorder
MRI – Ressonância magnética
PCL-M – PTSD Checklist-Military Version
PE – Post-exposure
POA – Psicoterapia de Orientação Analítica
PP- Psychodynamic Psychotherapy
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PSSI – PTSD Symptom Scale-Interview
PTSD – Post traumatic stress disorder / Transtorno de estresse pós-traumático
QIDS-SR – Quick Inventory of Depressive Symptomatology
SCID-II – Screening Interview for Axis II Disorder
SD – Standard deviation
SF-36 – Short Form Health Survey-36
SIDES – Structured Interviews for Disorders of Extreme Stress
SPSS – Statistical Packages for the Social Sciences
STAI – State-Trait Anxiety Scale.
SUS – Sistema Único de Saúde
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TIP – Terapia Interpessoal
WHOQOL– World Health Organization Quality-of-Life Instrument

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	15
2 INTRODUÇÃO.....	15
2.1 Psicoterapias baseadas em evidência.....	19
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
3.1 Marcadores biológicos em psicoterapias.....	23
3.1.1 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).....	23
3.1.2 Interleucina-6.....	25
3.1.3 Ressonância magnética funcional.....	26
4 JUSTIFICATIVA.....	29
5 OBJETIVOS.....	30
5.1 OBJETIVO GERAL.....	30
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
5.2.1. Objetivo 1.....	30
5.2.2 Objetivo 2.....	30
5.2.3 Objetivo 3.....	28
5.2.3 Objetivo 4.....	30
6 METODOLOGIA.....	31
6.1 Aspectos éticos.....	30
7 ARTIGOS.....	31
7.1 – ARTIGO 1.....	33
7.2- ARTIGO 2.....	52
7.3 - ARTIGO 3.....	72
7.4 - ARTIGO 4.....	89
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO.....	102
9 LIMITAÇÕES.....	104
10 PERSPECTIVAS FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	105
REFERÊNCIAS.....	106
ANEXO A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	137
Anexo B– Protocolo de pesquisa.....	139
APENDICE A – Outras produções bibliográficas durante o período do doutorado.....	157

1 - APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado, intitulada “Avaliação de marcadores biológicos e associação com desfechos clínicos em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em evidências”, foi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 09 de fevereiro de 2022.

Dois estudos que a compõem foram realizados no ambulatório de Psicoterapia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O serviço oferece psicoterapias individuais baseadas em evidências como Psicoterapia Interpessoal, Orientação analítica e Cognitivo Comportamental a pacientes oriundos da rede básica de saúde ou de serviços do HCPA. O setor é referência na formação de terapeutas no Rio Grande do Sul faz parte da formação dos médicos residentes de Psiquiatria da instituição. Esta tese faz parte de um projeto “guarda-chuva”, denominado “Estudo longitudinal de pacientes atendidos em psicoterapias baseadas em evidência em um ambulatório especializado para transtornos mentais do SUS”, cujo objetivo é analisar longitudinalmente psicoterapias baseadas em evidências, com foco em preditores e marcadores de resposta ao tratamento, fornecendo substrato para o fortalecimento das terapias e o conhecimento sobre seus mecanismos de ação.

A motivação do estudo foi a necessidade de aumento de investimentos em estudos sobre psicoterapias que, embora sejam reconhecidamente indicadas no tratamento de diversos transtornos mentais, possuem baixos recursos para estudos no tema. O reconhecimento pela American Psychological Association sobre a necessidade de esforços no desenvolvimento de pesquisas em psicoterapias, associada ao investimento do setor de saúde, ensino e pesquisa na oferta do serviço aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) demonstram a relevância do projeto. Exemplo disto foi o reconhecimento do projeto “guarda-chuva” no edital 62/2014 da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que consistia na formação em pesquisa médica de alunos de medicina, que iniciaram o doutorado durante a graduação, estimulando a produção acadêmica e a qualificação de pesquisadores, contribuindo para o desenvolvimento científico do país.

Quanto ao perfil dos participantes, os pacientes do serviço de psicoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre apresentam características distintas do perfil dos

pacientes da maioria dos estudos na área, devido ao concomitante de psicofármacos, sintomas graves, histórico de internações psiquiátricas e tentativas de suicídio. Esse perfil representa a complexidade e realidade da saúde mental da população. A indicação de tratamento não-farmacológico associado, mesmo em casos complexos e em vigência de tratamento com psicofármacos, é fundamental e efetiva e o conhecimento dos mecanismos de ação das psicoterapias se faz ainda mais necessário. Considerando a pertinência do tema, foram realizados quatro estudos de marcadores biológicos associados a psicoterapias baseadas em evidências (duas revisões sistemáticas e dois estudos naturalísticos), avaliando-se marcador inflamatório (interleucina-6), neurobiológico (neuroimagem funcional) e atividade neurotrófica (BDNF) em estudo naturalístico e a partir de uma revisão sistemática.

O primeiro artigo consistiu em uma revisão sistemática para avaliar a atividade neurotrófica (BDNF) em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias individuais. Os níveis de BDNF foram mensurados antes e após as psicoterapias, sendo, em sua maioria, correlacionados com a melhora clínica. Foram consultados artigos das principais bases de dados, seguindo o PRISMA (guia de revisão sistemática), considerados os seguintes termos: “transtorno mental”, “neurotrofina” e “psicoterapia”. No segundo artigo, foi realizada uma revisão sistemática de ressonância magnética funcional (fMRI) estática e com paradigmas em pacientes com diagnóstico de depressão submetidos a psicoterapias individuais. Os achados foram correlacionados com os desfechos clínicos após as psicoterapias. Foram consultados artigos das principais bases de dados, seguindo o PRISMA (guia de revisão sistemática). Foram considerados os termos: “transtorno mental”, “ressonância magnética funcional” e “psicoterapia”.

O terceiro artigo foi realizado a partir dos dados obtidos do estudo longitudinal de psicoterapias baseadas em evidências em pacientes submetidos a psicoterapia interpessoal, cognitivo comportamental e orientação analítica no baseline e seis meses após o início do tratamento. Os desfechos primários foram a redução de internação psiquiátrica e de tentativa de suicídio, e os desfechos secundários foram a melhora de sintomas depressivos (mensurados pela Inventário de Depressão de Beck), sintomas ansiosos (Inventário de Ansiedade de Beck) e qualidade de vida (World Health Organization Instrument to Assess Quality of Life Brief Version), todos os dados correlacionados com os níveis de interleucina-6.

O quarto artigo foi realizado a partir dos dados obtidos do projeto guarda-chuva em pacientes submetidos a psicoterapias baseadas em evidências nos estágios iniciais e

seis meses após o início do tratamento. Os desfechos foram os níveis do BDNF, sintomas depressivos e impacto da terapia na internação psiquiátrica, tentativa de suicídio e uso de psicofármacos.

Essa tese está organizada na seguinte ordem: Introdução, Objetivos, Artigo 1 (publicado na *Frontiers in Psychiatry*), Artigo 2 (submetido no *Journal of Affective Disorders*), Artigo 3 (submetido na *Psychotherapy Research*), Artigo 4 (submetido na *Psychiatry Research*), Considerações finais e Anexos.

2 - INTRODUÇÃO

Transtorno mental pode ser definido como uma condição de saúde que modifica cognição, emoção e pensamento de um indivíduo, causando dificuldade no funcionamento e na realização das atividades diárias (Manderscheid et al., 2020). Os transtornos psiquiátricos são prevalentes em todo o mundo, com início na juventude, o qual impacta social e economicamente a população ((Kessler et al., 2009; Trautmann, Rehm, Wittchen, 2016). Embora prevalentes, uma minoria tem o diagnóstico adequado e a disponibilidade de oferta de tratamentos de qualidade (Wang et al., 2007; Whitley, Palmer, Gunn, 2015), o que contribui para a cronicidade da doença.

Embora haja um aumento expressivo da prevalência de transtornos mentais, sobretudo nos últimos meses em decorrência da pandemia de COVID-19, levando a um aumento global da discussão acerca da importância do diagnóstico dessas patologias, observa-se historicamente uma dificuldade de acesso ao tratamento dessas enfermidades (Demyttenaere et al., 2013; Wu et al., 2021). O manejo dos transtornos mentais evoluiu muito nas últimas décadas, destacando-se o advento da psicofarmacologia na década de 50, e, posteriormente, as terapias de neuromodulação, como eletroconvulsoterapia (ECT) e (Staudt et al., 2019), classicamente, a psicoterapia - foco deste estudo. Apesar disso, os tamanhos de efeito de psicoterapias e farmacoterapias para transtornos mentais ainda são limitados, sugerindo uma limitação de tratamento como atualmente conduzida (Leichsenring et al., 2022).

Dentre diversas definições apresentadas na literatura, a psicoterapia pode ser caracterizada como um tratamento em que o terapeuta e o paciente atuam conjuntamente, para melhorar as condições psicopatológicas, o comprometimento funcional, atitudes, pensamentos, afeto e o comportamento do paciente (Brent, Lolk, 1998). A psicoterapia é uma modalidade de tratamento exclusivo ou adjuvante em diversos transtornos mentais, como transtornos depressivos (Health Quality Ontario, 2017), de ansiedade (Bandelow, Michaelis e Wedekind, 2017), afetivo bipolar (Swartz, Swanson, 2014), de personalidade (Banyard, Behn e Delgadillo, 2021), abuso de substâncias (McHugh, Hearon e Otto, 2020), dentre outros.

Embora as evidências sustentem que tratamentos psicológicos baseados em evidências sejam eficazes, o acesso a essa modalidade de tratamento está em queda. Nas últimas décadas nos Estados Unidos, por exemplo, houve uma redução de mais de 50% de gastos com psicoterapia, seja isolada ou concomitante ao tratamento farmacológico

(Olfson, Marcus, 2010), enquanto, no mesmo período, se observou um crescimento exponencial em gastos com psicofármacos (Lindsley, 2012).

O avanço no tratamento de doenças sofreu importante impacto após a difusão da prática baseada em evidências, na década de 90 (Claridge, Fabian, 2005). O termo “baseado em evidências” foi definido por Sackett (Sackett et al., 1996) como o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais. Em consonância com as normativas científicas vigentes, a American Psychological Association definiu em 2005 a prática da psicologia baseada em evidências, destacando a experiência clínica, características do paciente e a pesquisa como fundamentais para bons resultados em psicoterapia. Destacou-se que, para uma melhor evidência de indicações do tratamento, são necessárias pesquisas, revisões, ensaios clínicos randomizados, estudos de eficácia e processo, pesquisa qualitativa e observação clínica em psicoterapia (APA, 2006).

Um dos principais desafios das psicoterapias baseadas em evidências está relacionado à condução de pesquisas clínicas. A população dos estudos não apresenta a complexidade de comorbidades e variabilidade clínica do mundo real, o que dificulta a generalização dos resultados (Cook et al., 2017). Além disso, é fundamental conhecer os mecanismos funcionais dos processos biológicos das psicoterapias para maior sustentação da sua eficácia (Carey et al., 2020).

Um estudo naturalístico sueco conduzido entre os anos de 2007 e 2010 avaliou desfechos de pacientes de serviços ambulatoriais em atendimento psiquiátrico submetidos a três modalidades de psicoterapias individuais: terapia cognitivo-comportamental, psicodinâmica ou integrativa, com desfechos as foram analisadas a gravidade dos sintomas, qualidade de vida e autoavaliação da saúde. Os autores destacaram o número expressivo de perda de seguimento ao longo do seguimento, de 36%. Além disso, não houve diferença nos desfechos clínicos se comparadas as três modalidades de terapia, tempo de tratamento ou diferença entre os terapeutas. Os pacientes apresentaram melhora na redução dos sintomas e recuperação clínica. (Werbart et al., 2013). Os achados do estudo incentivaram a criação deste projeto para avaliação dos desfechos em outro serviço, no contexto de saúde brasileiro.

2.1 Psicoterapias baseadas em evidência

A psicoterapia é uma modalidade de tratamento adjuvante ou isolada empregada

amplamente em saúde mental, sendo sua eficácia comparada ao de psicofármacos em diversos transtornos (APA, 2006).

Uma metanálise de 2014 envolvendo mais de 137 mil participantes comparou o efeito da farmacoterapia e da psicoterapia em pacientes com diagnóstico de transtornos mentais. Os resultados mostraram que não havia diferenças consistentes na eficácia dos tratamentos com medicações ou psicoterapias nos estudos analisados. Além disso, os autores destacaram que há necessidade de investimento público para maior compreensão e comparação dos efeitos desses tratamentos (Huhn et al., 2014). Por fim, refletem que o benefício maior aos pacientes é a associação dessas modalidades terapêuticas.

Com o avanço das terapias baseadas em evidência e o crescente aumento de diferentes técnicas de psicoterapia, a American Psychological Association (APA) criou em 2006 uma política para as diretrizes de psicoterapias baseadas em evidências, definida como integração das pesquisas disponíveis na área de psicoterapia, a experiência clínica, a cultura e, por fim, as preferências do paciente (19). O resumo destes pilares está descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Políticas e definições de Psicoterapias baseadas em evidências (APA,2006-adaptado)

Políticas	Definição
Melhor evidência de pesquisa	Resultados científicos das estratégias de intervenção, avaliação e problemas clínicos.
Prática clínica	Relacionados às competências que geram resultados terapêuticos positivos, que envolvem aspectos como avaliações clínicas, tomadas de decisões, conhecimentos interpessoais, competências profissionais, utilização de evidência de pesquisas científicas, compreensão da influência das diferenças individuais, busca de recursos e estratégias clínicas.
Características, valores e contexto do paciente	Consideração das características do paciente, tais como variações clínicas dos transtornos, estágios da vida, fatores socioculturais e familiares, contexto ambiental, preferências e valores.
Implicações clínicas	Tomada de decisões em colaboração com o paciente, o monitoramento do progresso e ajustes ao tratamento.

Um dos principais desafios das psicoterapias baseadas em evidências é conhecer os mecanismos de atuação das intervenções, as diretrizes clínicas que necessitam ser desenvolvidas e disseminadas, a mensuração da qualidade de intervenção e metodologias bem definidas para sistematização e implementação de intervenções baseadas em evidências (The National Academies Press, 2015), o que reforça a necessidade de investimento e pesquisa na área.

Com o objetivo de compreender a ação das psicoterapias nos diferentes diagnósticos de transtornos psiquiátricos, há uma linha de pesquisa direcionada aos mecanismos funcionais dos processos das psicoterapias a partir de marcadores biológicos.

2.2 – Psiconeuroimunologia - teoria inflamatória e neurotrófica da depressão

A fisiopatologia da depressão é complexa. Dentre as teorias que procuram explicar a origem, manutenção, piora e remissão dos sintomas dessa patologia, estão a teoria inflamatória e neurotrófica.

No papel inflamatório da depressão, as citocinas inflamatórias estão alteradas na depressão aguda, associadas à resistência ao tratamento monoaminérgico. Citocina, como a IL-6, atua em vários tecidos-alvo diferentes em todo o corpo, podendo precipitar uma infinidade de eventos relevantes para a depressão e bloquear seus efeitos pode evitar uma maior escalada de respostas inflamatórias (Roohi, Jaafari e Hashemian., 2021) Moduladores de citocinas, por outro lado, apresentam potencial de cura da depressão em pacientes cronicamente inflamados (Kappelman et al., 2018). Embora umnexo de causalidade ainda não tenha sido estabelecido, há evidências, pacientes com depressão apresentam aumento níveis de citocinas pró-inflamatórias, mas os resultados conflitantes tenham sido descritos. (Marques, Cizza e Sternberg, 2007).

O fator neurotrófico derivado do cérebro, assim como as citocinas, apresenta papel importante na fisiopatologia e tratamento da depressão. Há evidências dos efeitos opostos do estresse e do tratamento antidepressivo nos níveis de BDNF em áreas corticais e subcorticais cerebrais. A redução do BDNF evocada pelo estresse está implicada na atrofia dendrítica, declínio na neurogênese hipocampal, e comportamento tipo depressivo. O efeito antidepressivo do BDNF está implicado na remissão da atrofia neuronal e do declínio neurogênico (Chiou Y-J eHuang, 2019).

Considerando o papel inflamatório e da degeneração neuronal em determinadas regiões cerebrais, o uso de marcadores como citocinas, neurotrofinas e neuroimagem se

mostram potenciais marcadores do transtorno depressivo e sua remissão após tratamento.

3 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA LITERATURA

3.1 Marcadores biológicos em psicoterapias

Em 1994, Schussler (Schussler, 2004) destacou que as abordagens para o conhecimento da psicoterapêutica derivada de dados neurobiológicos em psicoterapia eram escassas, mas fundamentais para o avanço no tratamento de transtornos mentais. Nos últimos anos, observou-se crescimento nos estudos de marcadores biológicos neste processo.

Transtornos mentais, como a depressão, estão intimamente relacionados com comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurológicas e inflamatórias (Cristea et al., 2019). A utilização de marcadores biológicos, inicialmente utilizados para o diagnóstico e acompanhamento dessas patologias, começaram também a ser utilizados nos estudos dos processos fisiopatológicos dos transtornos mentais e no seu tratamento, como hemoglobina glicada (Doering et al., 2007), citocinas inflamatórias (O'Toole et al., 2018), cortisol (Fischer, Cleare, 2017), neurotrofinas (Lester et al., 2012), eletroencefalograma (Unterrainer, Chen e Gruzelier, 2014), ocitocina (Zilcha-Mano et al., 2020) exames de neuroimagem (Chakrabarty, Ogrodniczuk e Hadjipavlou, 2016), entre outros.

Biomarcadores são definidos como indicadores de processo biológico normal, processo patogênico ou respostas a uma intervenção (FDA-NIH,2016). Têm sido empregados em complemento ao diagnóstico de doenças e tratamentos oncológicos, cardiovasculares, genéticos, imunológicos e psiquiátricos (Hulka, Griffith, Wilcosky, 1990). Na psiquiatria, podem ajudar a elucidar a etiologia dos mecanismos funcionais dos mecanismos de ação das psicoterapias, permitindo uma escolha de modalidade mais precisa, juntamente com a compreensão sobre os processos envolvidos no seu tratamento, seja como preditor ou marcador de resposta à terapia.

3.1.1 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

Neurotrofinas são peptídeos responsáveis pela sobrevivência, desenvolvimento, função e plasticidade neural (Lewin, Barde, 1996). Também estão relacionadas com a fisiopatologia e mecanismos de ação dos tratamentos farmacológicos e psicológicos (Castrén, 2014). Dentre as neurotrofinas conhecidas até o presente momento, uma das

mais estudadas é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), presente no sistema nervoso central, é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, o que permite estimar seus níveis a partir de amostras de sangue periférico (Sanchez et al., 2011).

Os níveis de BDNF estão alterados em diversos transtornos mentais, como transtornos de ansiedade (Suliman, Hemmings e Seedat, 2013), depressivos (Yu, Chen, 2011) e alimentares (Hashimoto et al., 2005). Seus níveis apresentam variações após farmacoterapia e psicoterapia (Emon et al., 2020), estando associados a melhora clínica.

Esta neurofina possui um precursor chamado de pré-próBDNF, convertido em pro-BDNF e, por fim, convertido em BDNF (Autry, Monteggia, 2012). O BDNF atua quando se conecta ao receptor TrkB, que é abundante no hipocampo, desencadeando cascatas de fosforilação e sinalizações, que vão atuar em neurônios hipocámpais (Phillips et al., 2014). O hipocampo faz parte do lobo límbico, importante na aprendizagem, memória e comportamento emocional (Anand, Dhikav, 2012). Estudos de neuroimagem, por exemplo, demonstram aumento do volume do hipocampo e aumento da sua atividade funcional após terapia cognitivo comportamental (Moustafa, 2013; Chalah, Ayache, 2018).

A ativação do hipocampo e de outras regiões cerebrais em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias desencadeia o aumento do BDNF. Uma vez que os níveis periféricos de BDNF representam a concentração no sistema nervoso central (Klein et al., 2011) esta neurotrofina representa um potencial marcador biológico de resposta à psicoterapia. Apesar disso, antes da realização desta tese, não identificamos na literatura uma revisão sistemática avaliando os níveis de BDNF pré e pós-psicoterapias em pacientes com diagnósticos de transtornos mentais. O esquema de modulação dos níveis de BDNF em função de estressores e impactos no humor, cognição e afeto estão ilustrados na figura 1.

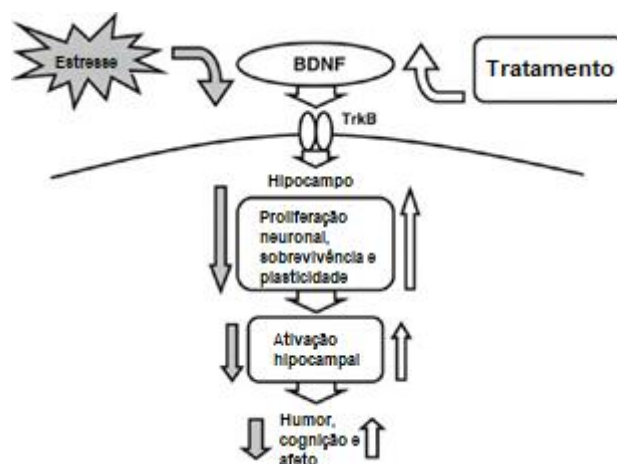


Figura 1 – Mecanismo da fisiologia do BDNF na psicoterapia (Groves, 2007)

3.1.2 Interleucina-6

A interleucina é uma citocina responsável pela ativação e diferenciação de células imunes, apresentando propriedades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Justiz, Quirie, 2021). Embora o papel das interleucinas como a IL-6 seja bem conhecido na fisiopatologia de doenças autoimunes como a artrite reumatoide (Srirangan, Choy, 2010), osteoartrite (Shimura et al., 2017) e esclerose múltipla (Koutsouraki et al., 2011), sabe-se também que as interleucina-6 tem ações na fisiologia do sistema nervoso central, com alteração da sua expressão em doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Spooren et al., 2011).

Associado ao padrão inflamatório nas doenças autoimunes, observou-se nesses quadros a presença de sintomas depressivos, levando à teoria de que o componente inflamatório pudesse estar envolvido na fisiopatologia desse transtorno mental (Ratnayake et al., 201). Em situações de estresse, que podem desencadear transtornos como ansiedade e depressão, ocorre aumento dos níveis de IL-6, levando a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando alterações na neurotransmissão sináptica e redução de fatores neurotróficos, como BDNF e aumento dos níveis de interleucinas (Ting, Yang e Tsai, 2020), conforme ilustrado na figura 2.

Revisão sistemática avaliou efeito da terapia cognitivo comportamental nos níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com depressão maior, demonstrando redução dos níveis séricos de IL-6 após a intervenção (Lopresti, 2017), embora outros estudos não tenham demonstrado alteração nos níveis desta citocina (Moreira, Cardoso e Mondin, 2015; Keri, Szabo, Kelemen, 2014)

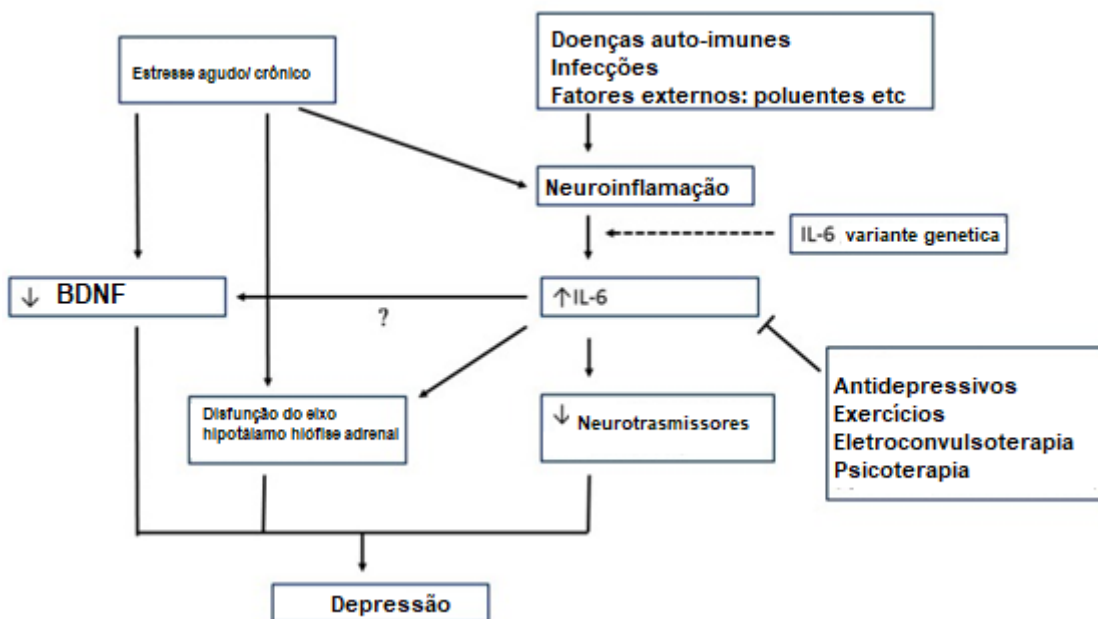


Figura 2- Papel da interleucina no tratamento de depressão (Ting, 2020)

Estudo que analisou tratamento experimental com Tocilizumab, que atua bloqueando a via de sinalização da interleucina-6 não resultou em redução de sintomas depressivos e sim no aumento dos sintomas, indicando a complexidade do envolvimento dessa interleucina nos transtornos mentais (Knight et al., 2021).

Embora se espere uma relação antagonista dos níveis de BDNF e de interleucina-6 em resposta ao tratamento psicoterápico, estudos demonstram que não há, necessariamente, correlação entre esses fatores, podendo os níveis de BDNF se elevarem após o tratamento, enquanto os níveis de IL-6 se mantêm estáveis (Patas et al., 2014), o que pode ser explicado pela ação anti-inflamatória da interleucina ou seu potencial como marcador inflamatório em fase aguda (Tanaka, Narazaki, Kishimoto, 2014).

3.1.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A ressonância magnética funcional é um método de imagem que avalia mudanças regionais e variações no metabolismo cerebral, a partir da concentração da desoxihemoglobina. As alterações do nível de oxigênio no sangue (BOLD) podem ser analisados quando o indivíduo se encontra em repouso (resting-state) ou quando executa

alguma atividade (paradigma) (Glover, 2011).

O método de análise do estado de repouso ou em atividade possui diferentes metodologias. Os modelos vão desde interação psicofisiológica, quando áreas cerebrais apresentam variação a depender da atividade executada até a estimativa de correlação das áreas de interesse previamente definidas. Um resumo esquemático dos métodos empregados na análise de fMRI em paradigma ou repouso está apresentado na figura 3.

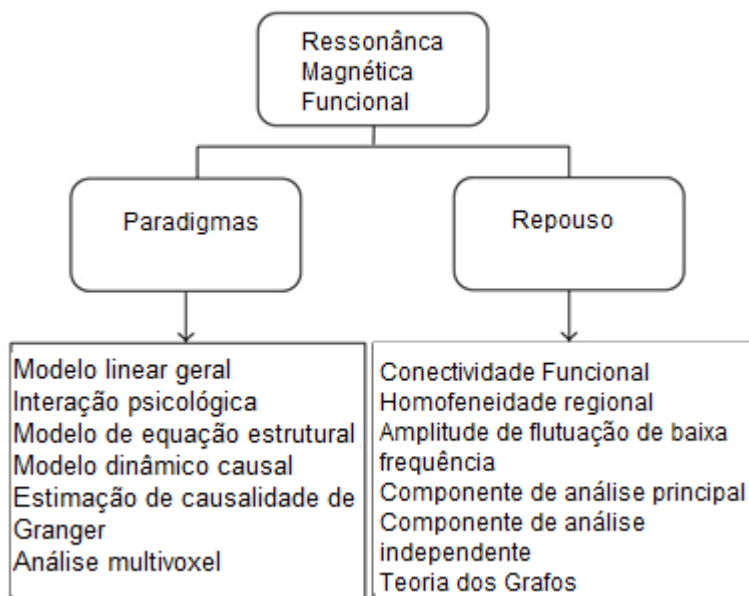


Figura 3 – Métodos de imagem de fMRI (Zhan, Yu, 2015)

Cada vez mais a ressonância magnética funcional tem sido utilizada para monitorização, diagnóstico e acompanhamento de resposta a tratamento. É possível, por exemplo, comparar a diferença de ativação de determinadas regiões cerebrais entre indivíduos saudáveis e aquele com transtornos mentais (Zhan, Yu, 2015), permitindo uma maior compreensão da fisiopatologia e sintomas relacionados aos diferentes transtornos.

Seu uso no entendimento de transtornos mentais na área de neuropsiquiatria tem se mostrado promissor. Meta-análise de 2017 de estudos de reavaliação cognitiva utilizando fMRI em pacientes com transtornos de humor ou ansiedade demonstrou ativação em regiões relacionadas à experiência emocional e mecanismos compensatórios, estratégias de regulação da emoção de reinterpretção e estratégias de distanciamento, permitindo maior compreensão acerca da reavaliação cognitiva nessas patologias (Píco-Pérez et al., 2017).

O exame de neuroimagem como biomarcador em transtornos psiquiátricos também se mostra promissor, avaliando atividade em regiões cerebrais ou conectividade entre áreas do cérebro para suscetibilidade à psicose (Andreou, Borgwardt, 2020) depressão ansiosa (Andreescu et al., 2009), diagnóstico e prognóstico em transtorno afetivo bipolar (Houenou et al., 2012), entre outros.

Assim como biomarcador de transtornos psiquiátricos a ressonância magnética funcional tem potencial como marcador no tratamento de transtornos mentais, especialmente de psicoterapias. Revisão sistemática de 2018 avaliou mecanismos neurais e preditores de resposta à psicoterapia em pacientes com depressão e ansiedade, diminuição da ativação nas regiões límbicas (Marwood et al., 2018). Apesar disso, a utilização do exame de neuroimagem como marcador de resposta à psicoterapia em depressão permanece no campo de pesquisa, sendo fundamental mais estudos para ampliação do conhecimento na área.

4 - JUSTIFICATIVA

As psicoterapias baseadas em evidência são uma modalidade de tratamento indicada para diversos transtornos mentais e seus desfechos clínicos têm sido relacionados com alterações em marcadores biológicos. Existe uma lacuna na literatura no que tange à compreensão dos mecanismos neurobiológicos da ação das psicoterapias para corroborar a efetividade desta prática, contribuindo para a redução em investimento nesse tipo de intervenção. Além disso, os estudos que correlacionam diferentes variáveis nessa modalidade terapêutica ainda são escassos, se comparado aos estudos farmacológicos, o que compromete o conhecimento sobre seus mecanismos de ação e maior recomendação desta modalidade terapêutica. Portanto, é fundamental aprofundar a análise de marcadores reconhecidamente associados aos referidos transtornos e avaliar criticamente como seu potencial indicador de resposta ao tratamento.

5 - OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os marcadores biológicos: BDNF, Interleucina-6 e neuroimagem: ressonância magnética funcional (fMRI) em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias individuais.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.2.1 - Objetivo 1

Revisar sistematicamente a literatura no que tange aos níveis de BDNF antes e após psicoterapias baseadas em evidências e a relação com desfechos sintomáticos em pacientes com diagnóstico de transtornos mentais através de uma revisão sistemática da literatura (artigo #1)

5.2.2 - Objetivo 2

Revisar sistematicamente a literatura no que se refere às alterações funcionais avaliadas por fMRI em pacientes com diagnóstico de depressão submetidos a psicoterapias baseadas em evidências através de uma revisão sistemática da literatura (artigo #2);

5.2.3 - Objetivo 3

Investigar alterações nos níveis de interleucina-6 em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias individuais e a relação com desfechos clínicos e sintomáticos, especialmente quanto ao número de internações psiquiátricas prévias e tentativa de suicídio a partir de um estudo naturalístico (artigo #3);

5.2.4 - Objetivo 4

Investigar alterações nos níveis de BDNF em pacientes com transtornos mentais submetidos a psicoterapias baseadas em evidência e a relação com desfechos sintomáticos, especialmente quanto ao número de internações psiquiátricas prévias, tentativa de suicídio e efeitos de psicofármacos nos níveis da neurotrofina em um estudo naturalístico (artigo #4).

6 - METODOLOGIA

Para os artigos 1 e 2 foram realizadas revisões sistemáticas, com busca nas principais bases de dados: PubMed, EMBASE, PsycArticles, SciELO, Web of Science, and CENTRAL, e protocolo publicado previamente no PROSPERO (CRD42018108144 e CRD42020169652).

Os dados dos artigos 3 e 4 foram obtidos a partir do projeto guarda-chuva, denominado LIPO (Longitudinal Investigation of Psychotherapy Outcomes) (Gonçalves et al., 2019), com pacientes submetidos a psicoterapias individuais no serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O projeto previa seguimento por 6 meses, com pacientes maiores de 18 anos, diagnóstico de transtorno mental, submetidos a psicoterapias individuais no Ambulatório de Psicoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil, entre os anos de julho de 2016 a agosto de 2019.

Os pacientes com indicação de psicoterapia foram avaliados por médico residente, com a aprovação de um preceptor e após, encaminhados para um dos seguintes três tipos de psicoterapias individuais: psicoterapia psicodinâmica, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e terapia interpessoal. A terapia era realizada por médicos residentes do serviço de psiquiatria do HCPA, sob supervisão, dentro da instituição. O grupo de pesquisa não influenciou na escolha da terapia e não houve exclusão por diagnóstico de transtorno mental para adesão à pesquisa.

Os critérios de inclusão e exclusão das psicoterapias estão detalhados nas metodologias dos artigos 3 e 4. Os instrumentos e análises estatísticas de cada estudo estão detalhados em cada um dos estudos, na sessão de metodologia. As amostras coletadas foram computadas através dos questionários de qualidade de vida, sintomas depressivos e ansiosos para correlação com a interleucina-6 e sintomas depressivos para mensurar os níveis de BDNF, conforme figura 4.

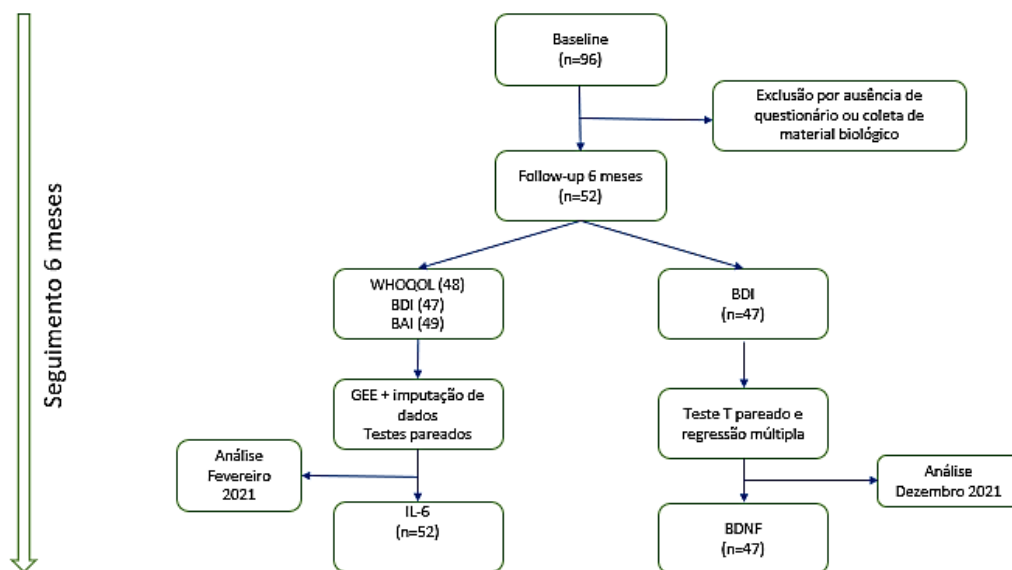


Figura 4 – Coleta de dados e estratificação de análise de BDNF e IL-6

6.1 Aspectos éticos

O projeto faz parte de do projeto guarda-chuva intitulado ‘Estudo longitudinal de pacientes atendidos em psicoterapias baseadas em evidência em um ambulatório especializado para transtornos mentais do SUS’, aprovado pelo cujo Comitê de Ética e registrado sob o número 15-0097. As revisões sistemáticas, por utilizarem dados de artigos já publicados, não necessitaram de aprovação pelo Comitê de Ética.

7 - ARTIGOS

7.1 – ARTIGO 1

Publicado na Frontiers Psychiatry

Fator de Impacto (2021): 4.157

The Effects of Individual Psychotherapy in BDNF Levels of Patients With Mental Disorders: A Systematic Review

Felipe Cesar de Almeida Claudino ¹, * Leonardo Gonçalves, ¹ Felipe Barreto Schuch, ² Hugo Roberto Sampaio Martins, ³ Neusa Sica da Rocha ¹

¹ Center of Clinical Research and Center of Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Post-Graduation Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil,

² Department of Sports Methods and Techniques, Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, Brazil,

³ Department of Internal Medicine, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil,

Edited by: Takeshi Terao, Oita University, Japan

Reviewed by: Kenji Hashimoto, Chiba University, Japan; Reiji Yoshimura, University of Occupational and Environmental Health Japan, Japan

*Correspondence: Felipe Cesar de Almeida Claudino: felipeaclaudino@gmail.com

This article was submitted to Psychological Therapies, a section of the journal *Frontiers in Psychiatry*

Abstract

Background: Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) is considered the main cerebral neurotrophin and is produced in the central neural system and peripherals. Its levels are reduced in patients with several psychiatric disorders, but it is unclear if the response to psychotherapy can alter its concentration.

Objective: To carry out a systematic review evaluating the effects of individual psychotherapy in BDNF levels in patients with mental disorders.

Methods: The databases PubMed, EMBASE, PsycArticles, SciELO, Web of Science, and CENTRAL; the last search was performed on October 2019 for trials evaluating the effects of individual psychotherapy in BDNF levels in adults with mental disorders. PROSPERO registration: CRD42018108144.

Results: Eight of 293 studies were included. A rise in BDNF levels was observed in depressive patients when psychotherapy was combined with medication. Patients with

post-traumatic stress disorder (PTSD) who responded to therapy presented a raise in BDNF levels mostly when combined with physical activity. There was a rise in BDNF levels in those who responded to psychotherapy in patients with bulimia, in borderline patients, and in insomniacs.

Conclusions: The BDNF seems to present variations after psychotherapy especially in patients with bulimia, PTSD, insomnia, and borderline. These subjects also have symptom reduction. Thereby, BDNF could be a supplemental tool to analyze the success to psychotherapy. BDNF levels in patients with major depression after therapy are still controversial and the short follow-up of most studies is a limiting factor.

Keywords: psychotherapy, brain derived neurotrophic factor, BDNF, mental disorders, systematic review

Introduction

Psychotherapy is a well-grounded treatment for mental disorders with outcomes similar to pharmacotherapy (1). Psychotherapeutic interventions consist of exposure to stimuli, content resignification, and behavioral changes via interpersonal interaction (2). It acts on cognition and leads to symptoms remission, the formation of new neural networks, and can consequently lead to changes in demeanor (3). The neurotrophins are peptides in the central nervous system, and the most abundant is brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (4), which stands out among the responsible factors in the formation of new neural networks that result in improved symptomatology.

BDNF is a neurotrophin that is more concentrated in certain regions of the brain such as the pre-frontal cortex and the hippocampus (5)—regions where complex cognitive processes occur including memory, personality, and emotional control. Therefore, psychotherapy stimulates these areas (6) reflecting on psychological symptom remission and resulting in a rise in BDNF levels.

Peripheral BDNF concentrations are lower in people with neuropsychiatric and neurodegenerative diseases (7, 8) versus matched controls. There is also signaling interference of this peptide in limbic areas related to emotion such as the hippocampus (9) that may contribute to the maintenance of the diseases.

BDNF levels also rise after antidepressant treatment, and increase in BDNF are associated with symptom improvements (10, 11); thus, it might be a potential mediator of the antidepressant treatment (12). Beyond pharmacological treatment, it is possible to observe increases in this neurotrophin's levels via electroconvulsive therapy (13) and physical activity (14) concurrent to the remission of psychological symptoms. Previous

reviews of psychotherapies showed few potential response biomarkers for this treatment in patients diagnosed with PTSD such as the 5- α -reductase, heart rate changes (15), glucocorticoid metabolism, gene methylation, (16) and structural brain changes (17).

Despite the promising effects of psychotherapy response biomarkers, there is no systematic review evaluating the effects of individual psychotherapy in BDNF levels. Therefore, the objectives of this study are to: 1) evaluate if there are any changes in BDNF levels in people with mental disorders following individual psychotherapy and 2) evaluate if these changes are associated with symptom improvement.

Methods

Study Eligibility

This review adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (18). The protocol was registered on PROSPERO: CRD42018108144.

Inclusion Criteria

The study population defined: patients over 18 years old, both genders, previously diagnosed with psychiatric disorders and/or mental disorders by qualified professionals and with its pathology described in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V).

The interventions of interest for the study: in-person individual psychotherapy: cognitive behavioral therapy, psychoanalysis, eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), dialectical behavior therapy, interpersonal psychotherapy, analytically-oriented psychotherapy, and acceptance/commitment therapy, without limit of sessions or length of treatment.

Control groups defined: patients with no mental disorders or patients with psychiatric disorders submitted to other comparative treatments that are not psychotherapy, such as physical activity, meditation, and electroconvulsotherapy.

For the outcome, BDNF levels and disorder symptoms (according to symptom scales) were measured at two different times before and after psychotherapy exposure. Only serum or plasma BDNF levels were considered.

We included longitudinal randomized or non-randomized clinical trials as well as prospective and retrospective cohort studies; there was no language restriction, and any

year of publication was considered including studies in progress.

Exclusion Criteria

Patients undergoing only group therapy, online therapy, those without pre and post intervention BDNF serum or plasma levels, and patients who did not have their symptoms evaluated pre and post intervention were not included. Cross-sectional or case reports were not considered.

Search Strategy and Study Selection

The titles and/or abstracts were obtained by two independent evaluators (FC and HM) by searching the following databases in October 2019: PubMed, EMBASE, PsycArticles, Scielo, CENTRAL, and Web of Science. The following terms were used for the research in PubMed: (“cognitive behavioral therapy” OR CBT OR “cognitive behavior therapy” OR “cognitive behavior treatment” OR “cognitive-behavioral treatment” OR “cognitive behavior therapy” OR “cognitive behaviour treatment” OR “cognitive behavioral therapy” OR “cognitive behavioural treatment”) OR [(psychotherapy OR “psychotherapeutic processes”) OR “Cognitive Therapy” OR (“psychotherapy, brief” OR “short-duration psychotherapy”) OR “interpersonal therapy” OR “analytical psychotherapy” OR “eye movement desensitization and reprocessing” OR EMDR] AND (“brain derived neurotrophic factor” OR BDNF OR neurotrophin OR neurogenesis OR “nerve cell plasticity” OR “brain plasticity” OR “nerve plasticity” OR “neural plasticity” OR neuroplasticity). The terms were adjusted according to the protocols in each database. The searches in each database were realized twice by two independent evaluators, adapting pre-defined terms following the protocol for each base (such as Mesh terms for PUBMED and thesaurus for Embase, for example). In any divergence regarding the abstracts of each database, an independent third party realized a new search. Independent search results were confronted and divergences were resolved by a third independent party. Abstracts from “grey literature” were only considered if available in the evaluated databases.

The study selection was conducted in two steps. First, the title and abstract of the articles obtained in the search were analyzed by two independent authors (FC and HM) and selected according to the inclusion and exclusion criteria. Next, the remaining articles were read in full. A third reviewer was recruited in case of any disagreement on the inclusion or exclusion of studies at any stage.

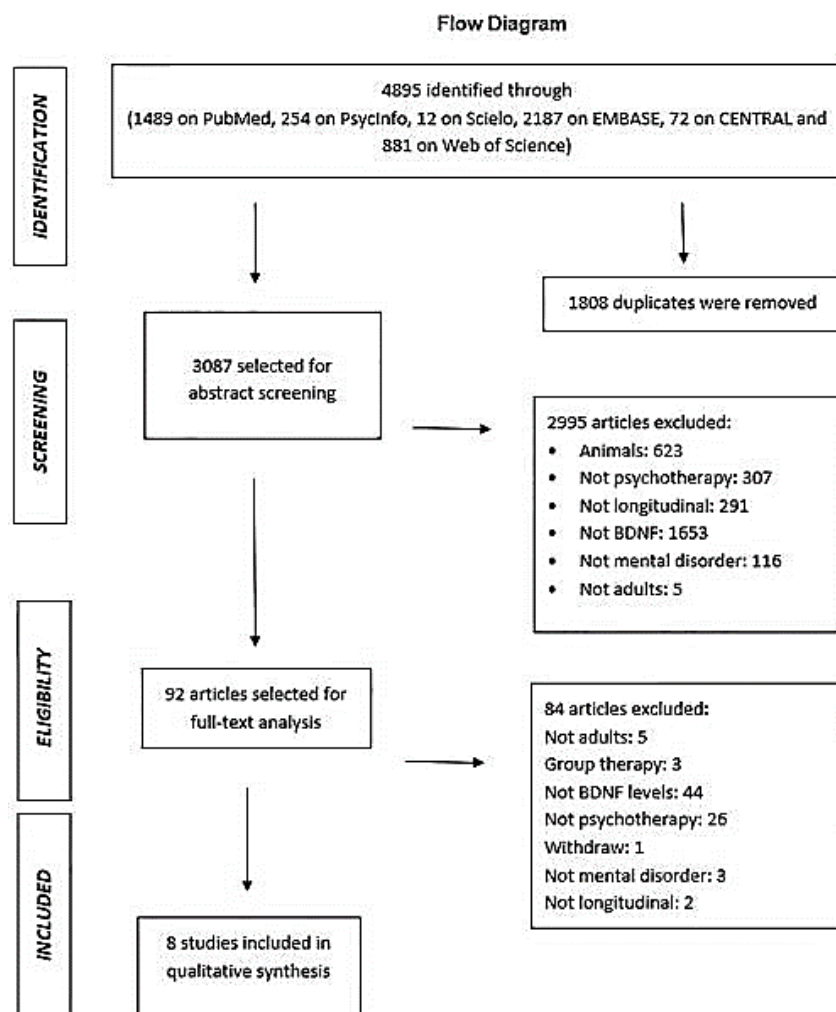
Data Extraction and Analysis

Two authors, independently, extracted data on the following metrics, previously defined in pilot forms: year of publication, country, study design, patient precedence, sex, number of participants, disorder type, therapy type, therapy length, total of sessions, BDNF (plasma or serum), mean and standard deviation of BDNF levels (pre and post intervention), symptom measures, and complementary therapies (pharmacotherapy or else).

Assessment of Risk of Bias

Two instruments were used to evaluate the “Assessment of risk of bias”: The New Castle-Ottawa (19) was indicated for longitudinal non-randomized studies. It evaluates aspects such as selection, comparability, and outcome (Table 1). Its scores vary between 0 (highest bias) to 9 points (lowest bias). The Cochrane Collaboration's tool assessed risk of bias for randomized studies (Table 2) (28). This allows evaluation as “high”, “low”, or “unclear” risk of bias for each domain: selection, attrition, detection, performance, reporting, and others. The intra-study risk of bias was also included (Table 3). There was no exclusion of articles, regardless of the score, due to the small number of studies obtained, but the restrictions were considered when analyzing the individual results.

Searches Results



A total of 4,895 references were found. Of these, 1,808 were duplicates and excluded. Thus, 3,087 abstracts were evaluated in terms of title and abstract followed by exclusion of 2,995 by criteria shown in the figure below. At the full-text stage, 92 articles were read in full, and 8 articles were added to the review and inspected followed by two proofreaders (Figure 1).

Main Mental Disorders Studied

The main features of the studies are detailed in Table 4. We found studies evaluating BDNF levels in people with major depressive disorder (k=3), PTSD (k=2), bulimia (k=1), borderline disorder (k=1), and sleep disorder (K=1) with a predominance in women in five studies (55, 5–100%); three studies have a predominance of male patients. The number of patients varied between n=7 and n=115. Most patients came from outpatient clinics (k=4), and the treatment extent was 4 weeks to 12 months.

TABLE 1 | Evaluation of the methodological quality of longitudinal studies using the Newcastle-Ottawa scale.

Study	Selection			Comparability		Outcome		Total	
	Representativeness	Selection of the non exposed	Ascertainment	Outcome of interest was not present at start of study	Comparability	Assessment of outcome	Follow-up long enough		Adequacy of follow up
Koch et al. (20)	*		*		**	*		*	6
Yamada et al. (21)	*		*		**	*		*	6
Park et al. (22)	*		*		**	*		*	6
Perroud et al. (23)	*	*	*		**	*		*	7
Rusch et al. (24)	*		*		**	*	*	*	7

*Correspond to criteria (1 point).

**Correspond to criteria (2 points).

TABLE 2 | Evaluation of the methodological quality of randomized studies using Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias for studies.

	Silva et al. (25)	Powers et al. (26)	Yan et al. (27)
Domain			
Random sequence generation	Low risk	Low risk	Low risk
Allocation concealment	Low risk	Low risk	Low risk
Blinding of participants and personnel	Low risk	Low risk	Low risk
Blinding of outcome assessment	Low risk	Low risk	Low risk
Incomplete outcome data	Low risk	Low risk	Low risk
Selective reporting	Low risk	Low risk	Low risk
Other sources of bias	Low risk	Low risk	Low risk

TABLE 3 | Evaluation of Intra-study bias risk of studies included.

Study	Clear definition of the study population?	Clear definition of results and evaluation?	Independent results evaluation? (by a third party, for example)	Sufficient follow-up time?	Selective loss during follow up?	Identified and clear limitations?
Koch et al. (20)	YES	YES	NO	NO	NO	YES
Silva et al. (25)	YES	YES	NO	YES	NO	YES
Powers et al. (26)	YES	YES	NO	YES	NO	NO
Yamada et al. (21)	YES	YES	NO	NO	NO	YES
Park et al. (22)	YES	YES	NO	NO	NO	YES
Perroud et al. (23)	YES	YES	NO	NO	NO	YES
Yan et al. (27)	YES	YES	NO	YES	NO	YES
Rusch et al. (24)	YES	YES	NO	YES	NO	YES

Main Clinical Measures Evaluated and Diagnosis Criteria

The diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (29, 30) (k=3), SIDES (Structured Interviews for Disorders of Extreme Stress) (31) (k=1), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS) (32) (k=1), Classification and Diagnostic Criteria for Mental Disorder in China 3 (CCMD-3) (33), and Epworth Sleepiness Scale (ESS) (34) were used. Different scales were used for the symptom evaluation: Hamilton Depression Rating Scale (35), (BDI) Beck Depression Inventory (36, 37), PTSD Symptom Scale-Interview Version (38), State-Trait Anxiety Scale (39), Clinical Global Impression Change Scale (CGI-CS) (40), (BIS-10): Barrat Impulsiveness

Scale (41), (CTQ): Childhood Trauma Questionnaire (42), (SCID-II): Screening Interview for Axis II Disorder (43), (PSIQI): Pittsburgh Sleep Quality Index (44), (QIDS-SR): Quick Inventory of Depressive Symptomatology (45), (PCL-M): PTSD Checklist-Military Version (46), and (SF-36): Short Form Health Survey-36 (47).

All studies presented symptom reduction on these scales. Three articles branched the patients into responders depending on the reduction of 50% of the HAMD (20) or BDI (23). baseline and CGI-C scores above the “much improved” level after therapy (22).

Complementary Psychopharmacotherapy

Three of the articles included psychopharmacotherapy as a complementary therapy. Those diagnosed with insomnia could use automatic positive airway pressure (APAP). Only one study included physical activity versus complementary therapy (19). Six of the eight studies analyzed plasma levels of BDNF, and two opted for serum levels.

Psychotherapy, Scales, and BDNF Levels

The main results of individual studies are described in Table 5. No significant changes in BDNF levels were observed in depressive patients and those who submitted to interpersonal therapy: [baseline responders (mean \pm SD): 3.3 ± 3.7 x non-responders 2.8 ± 1.3 $p=0.68$; Day 21-responders: 3.4 ± 3.6 x non-responders 3.1 ± 2.3 $p=0.97$] (17) or Cognitive-Behavioral Therapy [pre-treatment (mean \pm SD) 1.387 ± 0.26 ; post-treatment 1.328 ± 0.3 , $p= 0.294$] (18). However, the responders initially had a higher level of neurotrophin and a higher increase versus non-responders (17). In a study of medication associated with therapy, the group using only vortioxetine had a significant difference in BDNF levels between intervention and control groups in baseline and after. The group who underwent CBT associated with medication had a significant increase versus the control group ($p<0.001$) (27).

Two studies (19, 28) in PTSD patients have shown increased levels of BDNF after intervention in different modalities: exposure therapy (19) and eye movement desensitization and reprocessing (28). The first study related elevation of neurotrophin when psychotherapy was associated with physical activity (mean \pm SD) (pre: 1.38 x post: 3.73). Their values were not expressive in isolation (pre: 1.77 x post: 1.75) and PSSI: PE (prolonged exposure therapy): (mean \pm SD) 37.00 (8.25); PE+ Exercise: 42.00 (5.2) (19). However, the second study indicated that patients who presented a clinical response or symptom remission symptoms had higher increases in BDNF than those who did not

respond to treatment [responders: (mean \pm SD 4435.6 \pm 1273.4; non-responders 2789 \pm 643.2; p 0.025)]. There was an association between the increase of BDNF levels and symptoms reduction such as anxiety, phobia, and dissociation after EMDR in patients with PTSD (19).

TABLE 4 | Characteristics of included studies.

Study	N (M/F)	Design	Complementary Therapy	Setting patient	Time	BDNF extraction	Clinical Measure
Koch et al. (20)	27 (12/15)	Not randomized	Without medication	Inpatient and outpatient	12-16 sessions (6 weeks)	Plasma	HAMD
Silva et al. (25)	42 (7/35)	Randomized clinical trial	Without medication	Outpatient	16 sessions (12 weeks)	Serum	BDI-II
Powers et al. (26)	9 (1/8)	Randomized clinical trial	ET + Exercise psychopharmacological	No information	12 sessions (12 weeks)	Plasma	PSSI
Yamada et al. (21)	8 (8/0)	Not randomized	Without medication	Outpatient	4 weeks	Plasma	EDI, BDI and STAI
Park et al. (22)	7 (0/7)	Not randomized	Without medication (*)	No information	8 sessions	Plasma	CGI
Perroud et al. (23)	115 (7/108)	Not randomized	psychopharmacological	Outpatient	4 weeks	Plasma	BDI, BIS-10, CTQ, SCID-II
Yan et al. (27)	41 (22/19)	Randomized clinical trial	psychopharmacological	No information	12 months	Serum	HAMD
Rusch et al. (24)	44	Not randomized	APAP psychopharmacological	Outpatient	4-8 biweekly	Plasma	PSQI, QIDS-SR, PCL-M, SF-36

APAP, automatic positive airway pressure; BDI II, Beck Depression Inventory II; BDI, Beck Depression Inventory; BIS-10, Barrat Impulsiveness Scale; CGI-CS, Clinical Global Impression Change Scale; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; EDI, Eating Disorder Inventory; ET, Exposure therapy; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale; PCL-M, PTSD Checklist-Military Version; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; PSSI, PTSD Symptom Scale-Interview; QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology; SCID-II, Screening Interview for Axis II Disorder; SF-36, Short Form Health Survey-36; STAI, State-Trait Anxiety Scale. (*) 2 mg lorazepam or 10 mg diazepam was allowed for sleep management.

At baseline, patients with bulimia nervosa undergoing eye movement desensitization and reprocessing had reduced BDNF values versus controls ($p = 0.02$)—this has been established in previous studies. This sample presented elevation of BDNF levels which were more expressive among responders than non-responders. The pre and post therapy scale scores of responders are listed here: BDI pre (mean \pm SD) 22 \pm 11.9, post: 17.4 \pm 15.2, $p=0.22$, STAI-state pre: 56 \pm 12.9, post 50 \pm 17.7, $p=0.07$, STAI-trait pre: 65.8 \pm 10.1, post: 55.2 \pm 18.5, p 0.08 (13).

Borderline personality diagnosed patients had a higher BDI mean than the healthy control group (mean \pm SD 34.10 \pm 11.8) similar to other symptom scales. Responders had an insignificant increase in plasma BDNF levels ($p=0.062$), as non-responders had insignificant reduction ($p=0.78$) (23).

Finally, patients with sleep disorders were divided between those who presented an improved sleep pattern and those who got worse. The first group presented an insignificant BDNF increase (pre: 80.2 \pm 28.6; post 89.1 \pm 36.3; $p = 0.089$). BDNF levels were stable in the group with no improvement (pre: 91.7 \pm 38.1; post 100.2 \pm 44.4; $p=0.155$) (27).

TABLE 5 | Main results.

Study	Diagnosis	Therapy	MAIN RESULTS
(20)	Major Depressive Disorder	(IPT)	<ul style="list-style-type: none"> 17 patients had a reduction of the least 50% on the baseline Hamilton scale score and were defined as "responders" after psychotherapy. BDNF had no meaningful difference between the responders and non-responders groups. Age, sex, HAM-D, subject as inpatient or outpatient, number of previous depressive events, or pharmacological treatment before the therapy had no meaningful correlation with BDNF levels. There were no association between BDNF levels and depression severity There was a significantly depression symptoms reduction after psychotherapy. There were no significant differences between pre and post psychotherapy intervention BDNF levels.
(25)	Major Depressive Disorder	(CBT)	<ul style="list-style-type: none"> There was a significantly depression symptoms reduction after psychotherapy. There were no significant differences between pre and post psychotherapy intervention BDNF levels.
(26)	Post-traumatic stress disorder	(ET)	<ul style="list-style-type: none"> Psychotherapy, as only treatment, in patients with PTSD did not change BDNF levels in 12 weeks. Exposure therapy associated with physical activity increased the BDNF levels in patients.
(22)	Post-traumatic stress disorder	(EMDR)	<ul style="list-style-type: none"> There were no meaningful changes on BDNF plasma levels after psychotherapy, but responders presented higher BDNF plasma levels than non-responders. Anxiety, phobia, and dissociation levels were significantly reduced after EMDR. BDNF basal levels presented correlation with the depression and anxiety estimated response BDNF levels in patients with bulimia increased after treatment. There were no differences between BDNF levels in inpatients and outpatients There was a reduction in the frequency of self-induced vomiting, laxatives using, and compulsive eating episodes after therapy. There were no significant changes on the Beck Depression Inventory and Eating Disorder Inventory scores, except for "Drive for Thinness".
(21)	Bulimia Nervosa	(CBT)	<ul style="list-style-type: none"> Plasma BDNF levels in subjects with BPD were higher than in the control group There was an inversely proportional decrease of BDNF levels in response to psychotherapy Non-responders had a reduction of BDNF levels after psychotherapy and, responders, had an increase, both, not significant. After the treatment, the group that underwent pharmacotherapy combined with psychotherapy presented a most expressive depressive symptom reduction in comparison to the submitted only to the pharmacological treatment. Before the treatment, both control and intervention group had BDNF levels with no significant differences. After intervention, the group with psychotherapy associated presented a significantly higher increase of BDNF The group that had an improvement on sleep patterns had a not significant BDNF increase, while in the group that its sleep patterns got worse, BDNF levels did not change.
(23)	Borderline Disorder	(I-DBT)	<ul style="list-style-type: none"> Plasma BDNF levels in subjects with BPD were higher than in the control group There was an inversely proportional decrease of BDNF levels in response to psychotherapy Non-responders had a reduction of BDNF levels after psychotherapy and, responders, had an increase, both, not significant. After the treatment, the group that underwent pharmacotherapy combined with psychotherapy presented a most expressive depressive symptom reduction in comparison to the submitted only to the pharmacological treatment. Before the treatment, both control and intervention group had BDNF levels with no significant differences. After intervention, the group with psychotherapy associated presented a significantly higher increase of BDNF The group that had an improvement on sleep patterns had a not significant BDNF increase, while in the group that its sleep patterns got worse, BDNF levels did not change.
(27)	Major Depressive Disorder	(CBT)	<ul style="list-style-type: none"> Plasma BDNF levels in subjects with BPD were higher than in the control group There was an inversely proportional decrease of BDNF levels in response to psychotherapy Non-responders had a reduction of BDNF levels after psychotherapy and, responders, had an increase, both, not significant. After the treatment, the group that underwent pharmacotherapy combined with psychotherapy presented a most expressive depressive symptom reduction in comparison to the submitted only to the pharmacological treatment. Before the treatment, both control and intervention group had BDNF levels with no significant differences. After intervention, the group with psychotherapy associated presented a significantly higher increase of BDNF The group that had an improvement on sleep patterns had a not significant BDNF increase, while in the group that its sleep patterns got worse, BDNF levels did not change.
(24)	Sleep Disorder	(CBT)	<ul style="list-style-type: none"> Plasma BDNF levels in subjects with BPD were higher than in the control group There was an inversely proportional decrease of BDNF levels in response to psychotherapy Non-responders had a reduction of BDNF levels after psychotherapy and, responders, had an increase, both, not significant. After the treatment, the group that underwent pharmacotherapy combined with psychotherapy presented a most expressive depressive symptom reduction in comparison to the submitted only to the pharmacological treatment. Before the treatment, both control and intervention group had BDNF levels with no significant differences. After intervention, the group with psychotherapy associated presented a significantly higher increase of BDNF The group that had an improvement on sleep patterns had a not significant BDNF increase, while in the group that its sleep patterns got worse, BDNF levels did not change.

CBT, Cognitive-Behavioral Therapy; EMDR, Eye Movement Desensitization and Reprocessing; ET, Exposure Therapy; I-DBT, Intensive dialectical behavior therapy; IPT, Interpersonal therapy.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first systematic review to evaluate the relation between BDNF levels in response to psychotherapies. The results showed that, in general, there was a reduction of clinical symptoms in patients with mental disorders that went through different kinds of psychotherapies. In most cases, there was also a concurrent rise in BDNF levels.

In central nervous system, the levels of BDNF are higher in structures of the limbic system, such as the hippocampus (48) and, in patients with mental disorders, the neurotrophin concentration in this region is reduced (49). Meanwhile, the psychotherapy has the potential for stimulation of the limbic system and (50), although the physiology is not clear until this moment, we can assume que psychotherapies act in this system, stimulating a higher BDNF production, reducing psychiatric symptoms.

While this present review showed that there is no absolute consensus regarding BDNF levels rise after psychotherapy, there is meta-analysis that shows evidence of the increase of BDNF after pharmacological treatment (51, 52). Although both treatments are recognized as effective, this difference can be explained by the short follow-up time of the patients. The response to pharmacological therapy tends to occur faster (53), while the response to psychotherapy may take months (54), depending on factors such as

therapeutic relation, for example (55).

These findings showed initial evidence that BDNF could be a potential tool to evaluate the effect of psychotherapies on patients with mental disorders. The BDNF levels could be used with symptom evaluation and other tools such as clinical symptom scales to confirm that there is a satisfactory response to therapy. Furthermore, BDNF levels tend to be stable over time (56), and psychotherapy can be a variable course. Thus, such levels might change at a different rate versus those observed here. Only one of our manuscripts had a follow-up longer than 12 weeks. Prior reviews and meta-analyses have shown that there is an increase in BDNF levels in depressive patients treated with pharmacologically (57) or with physical activity (58). Healthy patients have stable BDNF levels over time, which favors the theory that patients with mental disorders submitted to therapies have an increase in neurotrophins as an outcome. However, in this review, only patients using medication associated with psychotherapy had an increased BDNF.

Although there is initial evidence for the role of BDNF as an individual psychotherapy response biomarker, the heterogeneity across the studies limit the conclusions of this meta-analysis—the groups had different disorders, types of therapies, therapy exposure times, and others boundary conditions that may affect the results. The literature is restricted to depression, PTSD, bulimia, insomnia, and borderline disorders. Thus, the conclusions cannot be extended to other disorders like bipolar disorder and anxiety disorders.

We also cannot disregard the relevance of polymorphism knowledge in response to psychotherapies. A biological response marker could also be expanded to other biomarkers. Longitudinal studies evaluating BDNF levels in response to psychotherapy could facilitate the performance of a meta-analysis of such candidate biomarkers.

Limitations

The conclusions of this review must be cautious because the studies included in this review are small, most of which with a short follow up period. As to BDNF values, the included studies quantified serum and plasma BDNF levels and there is evidence that the levels of these molecules change according to analyzed tissue and organs (59, 60) Also, it isn't possible to quantify the proBDNF precursor and its derivatives values: mature BDNF and pro-peptide BDNF. It is relevant to know this data, for there is evidence that they have different effects in the physiopathology of psychiatric disorder (61). As well, age (62) and ethnicity (63) may interfere in BDNF levels and also were not considered while quantifying the neurotrophin

Conclusion

In conclusion, there is a nascent body of evidence evaluating the effects of individual psychotherapies on BDNF. These neurotrophins seem to present variations after psychotherapy especially in patients with bulimia, PTSD, insomnia, and borderline personality, and that show reductions in symptoms. In patients with depression, those who submitted only to psychotherapy had no increase in BDNF levels while patients with associated medicine usage showed an obviously higher increase versus those who submitted solely to pharmacological treatment. There is only one study with a higher than 12-week follow-up period, which suggests that a longer follow-up time is needed for BDNF levels. BDNF could supplement symptom scales to analyze the effects of psychotherapy

Data Availability Statement

The data set obtained for this study are available from corresponding author on request.

Author Contributions

FC: preparation and registration of the review protocol, extraction of articles in the databases, selection of articles, analysis of results, and article production. LG: protocol production, results analysis, and article production. FS: protocol production, results analysis, and article production. HM: preparation of the review protocol, extraction of articles in the databases, selection of articles, analysis of results, and article production. NR: main orientation, protocol production, review of articles in case of divergence, analysis of results, and article production.

Funding

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior–Brasil (CAPES)—Finance Code 001 and by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE).

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

FC is supported by a doctoral scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil.

References

1. Huhn M, Tardy M, Spineli L, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G, et al. Efficacy of Pharmacotherapy and Psychotherapy for Adult Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry* (2014) 71(6):706–15. 10.1001/jamapsychiatry.2014.112
2. Cordioli A. *Psicoterapias*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; (2009) p. 42–56.
3. Leeman E, Leeman S. Elements of Dynamics IV: Neuronal Metaphors—Probing Neurobiology for Psychodynamic Meaning. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* (2004) 32(4):645–59. 10.1521/jaap.32.4.645.53837
4. Neves C, Lacerda A, Lima L, Lage V, Balthazar C, Leite H, et al. Different levels of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in healthy heavy smokers. *Braz J Med Biol Res* (2017) 50(12):1–5. 10.1590/1414-431x20176424
5. Pezawas L. The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *J Neurosci* (2004) 24(45):10099–102. 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004
6. Ritchey M, Dolcos F, Eddington K, Strauman T, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* (2011) 45(5):577–87. 10.1016/j.jpsychires.2010.09.007
7. Boulle F, van den Hove D, Jakob S, Rutten B, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* (2011) 17(6):584–96. 10.1038/mp.2011.107
8. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* (2009) 5(6):311–22. 10.1038/nrneurol.2009.54
9. Smith M, Makino S, Kvetnanský R, Post R. Effects of Stress on Neurotrophic Factor Expression in the Rat Brain. *Ann New York Acad Sci* (1995) 771(1 Stress):234–9. 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44684.x
10. Brunoni A, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* (2008) 11(8):1169–80. 10.1017/S1461145708009309

11. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry* (2008) 64(6):527–32. 10.1016/j.biopsych.2008.05.005
12. Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Predict the Clinical Outcome of Depression Treatment in a Naturalistic Study. *PloS One* (2012) 7(6):e39212. 10.1371/journal.pone.0039212
13. Brunoni A, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz W, Vanderhasselt M. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* (2014) 15(5):411–8. 10.3109/15622975.2014.892633
14. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast* (2017) 2017:1–17. 10.1155/2017/7260130
15. Gonçalves R, Lages A, Rodrigues H, Pedrozo A, Coutinho E, Neylan T, et al. Potenciais biomarcadores da terapia cognitivo-comportamental para o transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* (2011) 38(4):155–60. 10.1590/S0101-60832011000400008
16. Colvonen P, Glassman L, Crocker L, Buttner M, Orff H, Schiehser D, et al. Pretreatment biomarkers predicting PTSD psychotherapy outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* (2017) 75:140–56. 10.1016/j.neubiorev.2017.01.027
17. Linden D. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* (2006) 11(6):528–38. 10.1038/sj.mp.4001816
18. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* (2009) 6(7):e1000100. 10.1371/journal.pmed.1000100
19. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* (2010) 25(9):603–5. 10.1007/s10654-010-9491-z
20. Koch J, Hinze-Selch D, Stingele K, Huchzermeier C, Göder R, Seeck-Hirschner M, et al. Changes in CREB Phosphorylation and BDNF Plasma Levels during Psychotherapy of Depression. *Psychother Psychosom* (2009) 78(3):187–92. 10.1159/000209350
21. Yamada H, Yoshimura C, Nakajima T, Nagata T. Recovery of low plasma BDNF over the course of treatment among patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Res* (2012)

- 198(3):448–51. 10.1016/j.psychres.2011.12.015
22. Park S, Park Y, Lee M, Chang H. Plasma brain-derived neurotrophic factor level may contribute to the therapeutic response to eye movement desensitisation and reprocessing in complex post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Acta Neuropsychiatr* (2012) 24(6):384–6. 10.1111/j.1601-5215.2011.00623.x
23. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli M, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Trans Psychiatry* (2013) 3(1):e207–7. 10.1038/tp.2012.140
24. Rusch H, Guardado P, Baxter T, Mysliwiec V, Gill J. Improved Sleep Quality is Associated with Reductions in Depression and PTSD Arousal Symptoms and Increases in IGF-1 Concentrations. *J Clin Sleep Med* (2015) 11(6):615–23. 10.5664/jcsm.4770
25. da Silva S, Wiener C, Ghisleni G, Oses J, Jansen K, Molina M, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* (2018) 40(4):361–6. 10.1590/1516-4446-2017-2357
26. Powers M, Medina J, Burns S, Kauffman B, Monfils M, Asmundson G, et al. Exercise Augmentation of Exposure Therapy for PTSD: Rationale and Pilot Efficacy Data. *Cogn Behav Ther* (2015) 44(4):314–27. 10.1080/16506073.2015.1012740
27. Yan G, Zhang M, Liu Y, Yin M. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients. *Psychogeriatrics* (2019) 19(5):475–81. 10.1111/psyg.12426
28. Higgins J, Altman D, Gotzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (2011) 343(oct18 2):d5928–8. 10.1136/bmj.d5928
29. Takahashi S, Kitamura T, Okano T, Tomita T, Kikuchi A. Japanese Version of Structured Clinical Interview for DSM-VI Axis I Disorders. Tokyo, Japan: Nihon Hyoronsha; (2003).
30. American Psychiatric Association American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; (1994).
31. Pelcovitz D, van der Kolk B, Roth S, Mandel F, Kaplan S, Resick P. Development of a Criteria Set and a Structured Interview for Disorders of Extreme Stress (SIDES). *J Trauma Stress* (1997) 10(1):3–16. 10.1023/A:1024800212070
32. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a

- Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* (1998) 59(20):22–33. 10.1037/t18597-000
33. Chinese Society of Psychiatry The Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders Version 3 (CCMD-3). Jinan: Chinese Society of Psychiatry; (2001).
34. Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* (1991) 14(6):540–5. 10.1093/sleep/14.6.540
35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1960) 23(1):56–62. 10.1136/jnnp.23.1.56
36. Beck A, Steer RBDI. Beck depression inventory. San Antonio, Tex: Psychological Corp; (1987).
37. Beck A, Steer R, Brown G. BDI-II. San Antonio [Tex.]: Psychological Corp; (1996).
38. Foa E, Riggs D, Dancu C, Rothbaum B. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* (1993) 6(4):459–73. 10.1002/jts.2490060405
39. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene H. Stai manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: CA Consulting Psychologist Press; (1970).
40. Guy W, Clinical global impression (CGI) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research branch. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; (1976) p. 218–22-1.
41. Baylé F, Bourdel M, Caci H, Gorwood P, Chignon J, Adés J, et al. Structure factorielle de la traduction française de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10). *Can J Psychiatry* (2000) 45(2):156–65. 10.1177/070674370004500206
42. Bernstein DP, Fink L. Childhood Trauma Questionnaire. A Retrospective Self-Report. San Antonio;: The Psychological Corporation; (1998).
43. First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams JBW, Smith Benjamin L. Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II). Washington DC;: American Psychiatric Association; (1994).
44. Buysse D, Reynolds C, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* (1989) 28(2):193–213. 10.1016/0165-1781(89)90047-4
45. Rush A, Trivedi M, Ibrahim H, Carmody T, Arnow B, Klein D, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and

- self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* (2003) 54(5):573–83. 10.1016/S0006-3223(02)01866-8
46. Weathers F, Keane T, Davidson J. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depression Anxiety* (2001) 13(3):132–56. 10.1002/da.1029
47. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* (1992) 30(6):473–83. 10.1097/00005650-199206000-00002
48. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* (1990) 9:2459–64. 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x
49. Reinhart V, Bove SE, Volfson D, Lewis DA, Kleiman RJ, Lanz TA. Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neurobiol Dis* (2015) 77:220–7. 10.1016/j.nbd.2015.03.011
50. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* (2004) 61:34–41. 10.1001/archpsyc.61.1.34
51. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One* (2017) 12(2):e0172270. 10.1371/journal.pone.0172270
52. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* (2015) 174:432–40. 10.1016/j.jad.2014.11.044
53. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvatore G, et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharma (Basel)* (2010) 3(1):19–41. 10.3390/ph3010019
54. Hansen NB, Lambert MJ, Forman EM. The Psychotherapy Dose-Response Effect and Its Implications for Treatment Delivery Services. *Clin Psychol: Sci Pract* (2006) 9(3):329–43. 10.1093/clipsy.9.3.329
55. Ardito RB, Rabellino D. Therapeutic alliance and outcome of psychotherapy: historical excursus, measurements, and prospects for research. *Front Psychol* (2011) 2:270. 10.3389/fpsyg.2011.00270

56. Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde Y. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eneuro* (2018) 5(2):1–9. 10.1523/ENEURO.0419-17.2018
57. Seligman M. The effectiveness of psychotherapy: The Consumer Reports study. *Am Psychol* (1995) 50(12):965–74. 10.1037/0003-066X.50.12.965
58. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu C, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One* (2016) 11(9):e0163037. 10.1371/journal.pone.0163037
59. Yang B, Ren Q, Zhang J, Chen Q-X, Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain–liver axis. *Trans Psychiatry* (2017) 7(5):e1128. 10.1038/tp.2017.95 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as diagnostic biomarkers for major depressive disorder and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2014) 265(1):83–4. 10.1007/s00406-014-0557-x
61. Södersten K, Pålsson E, Ishima T, Funa K, Landén M, Kenji H, et al. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: A study of two independent cohorts. *J Affect Disord* (2014) 160:1–9. 10.1016/j.jad.2014.01.009
62. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* (2005) 26(1):115–23. 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002
63. Hashimoto K. Ethnic differences in the serum levels of proBDNF, a precursor of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2015) 266(3):285–7. 10.1007/s00406-015-0641-x

8.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo ampliar o entendimento dos mecanismos neurobiológicos das psicoterapias baseadas em evidência em pacientes com transtornos mentais. Os principais achados desta tese são:

A revisão sistemática da literatura evidenciou que o BDNF é um potencial marcador de resposta ao tratamento psicoterápico, abrindo caminho para a elucidação do mecanismo de ação das psicoterapias a nível de sistema nervoso central. Entretanto, os resultados não são consistentes em pacientes com depressão, doença altamente prevalente, o que reforça a necessidade de mais estudos sobre o tema.

O segundo artigo demonstrou que a ressonância magnética funcional permite avaliar áreas associadas à remissão de sintomas no diagnóstico de depressão. A heterogeneidade das áreas encontradas pode ser explicada pelas diferentes técnicas empregadas durante a realização do exame funcional ou pela ativação de diferentes vias que convergem na melhora de sintomas.

O estudo três não demonstrou redução de interleucina-6 em pacientes submetidos a psicoterapias individuais, e seus valores não diferiam estatisticamente dos níveis encontrados em controles saudáveis. Deve-se considerar o perfil dos pacientes do estudo: com alta prevalência de uso de medicações, além de número expressivo de histórico de internação psiquiátrica e tentativa de suicídio, que são considerados agravantes no prognóstico. Sendo assim, a psicoterapia pode estar associada à estabilização do quadro psiquiátrico e a manutenção dos níveis de interleucina-6 pode ser explicada pela ação anti-inflamatória da citocina, além do fato de que a IL-6 pode ser um marcador de resposta aguda nos diagnósticos estudados, o que não é o caso da amostra avaliada, além do mecanismo complexo de interação entre diversas citocinas inflamatórias, o que ainda não está bem elucidado pela literatura atual.

O estudo quatro não encontrou alterações significativas dos níveis de BDNF e o uso de estabilizadores de humor foi associado ao aumento deste marcador. Os escores de sintomas depressivos não variavam significativamente no seguimento, embora o número de internações e tentativa de suicídio tenha reduzido significativamente. Os valores de BDNF no início do seguimento não apresentou diferença se comparado ao grupo controle, o que levanta a hipótese de que o uso prévio de psicofármacos pelos pacientes pode ter elevado os níveis do fator neurotrófico.

Portanto, os biomarcadores têm potencial no seguimento de resposta às psicoterapias baseadas em evidência. Os estudos apresentados contribuem para a divulgação, conhecimento e valorização das psicoterapias, permitindo uma indicação mais precisa de determinadas técnicas, a partir da utilização de marcadores neurobiológicos. Com isso, abrindo espaço para um importante e incipiente linha de pesquisa que permita indicações mais precisas de determinadas intervenções a partir da utilização de marcadores neurobiológicos

9.0 LIMITAÇÕES

Os estudos apresentados possuem algumas limitações metodológicas. A primeira, relacionados às revisões sistemáticas é a carência de estudos que avaliem os níveis de BDNF em pacientes submetidos a psicoterapias. A quantidade limitada de resultados (k=8), número pequeno de participantes, associada a heterogeneidade das psicoterapias empregadas e dos diagnósticos dificulta um resultado mais preciso, o que inviabilizou realização de uma metanálise.

Em relação ao segundo artigo, a heterogeneidade das psicoterapias e paradigmas empregados nos diferentes estudos limitou uma análise mais abrangente dos dados, tornando necessária a segmentação das ressonâncias funcionais. Importante destacar que, juntamente com a metodologia empregada e softwares utilizados para as análises, que divergiram entre os estudos, as técnicas de psicoterapia empregadas também apresentam variações, que impedem a generalização dos resultados.

No que tange ao terceiro e quarto artigo, houve redução do número de participantes esperados em decorrência da pandemia da COVID-19, fazendo com que os pacientes passassem a realizar psicoterapia na modalidade virtual e impossibilitando a coleta de material biológico para as análises posteriores dos pacientes que já haviam realizado as coletas iniciais.

10.0 PERSPECTIVAS FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O estudo reforça as necessidades apontadas para os investimentos e pesquisa em psicoterapias baseadas em evidência. O reconhecimento de marcadores biológicos, seja como preditores de resposta ao tratamento ou marcador de tratamento associado aos desfechos clínicos é um instrumento a mais para corroborar os benefícios desse recurso terapêutico. O estudo também destaca a necessidade e relevância de investimento na área, considerando os poucos trabalhos encontrados nas revisões realizadas. Considerando os achados descritos, pretende-se futuramente realizar análise das metilações de BDNF e neuroimagem na amostra desta tese.

11.0 REFERÊNCIAS

Alwan, N. A., Johnstone, P., & Zolese, G. (2008). Length of hospitalization for people with severe mental illness. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD000384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000384.pub2>

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.

Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239–246. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>

Andreescu, C., Butters, M., Lenze, E. J., Venkatraman, V. K., Nable, M., Reynolds, C. F., 3rd, & Aizenstein, H. J. (2009). fMRI activation in late-life anxious depression: a potential biomarker. *International journal of geriatric psychiatry*, 24(8), 820–828. <https://doi.org/10.1002/gps.2327>

Andreou, C., Borgwardt, S. Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis. *Mol Psychiatry* 25, 2773–2785 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0679-7>

APA Presidential Task Force on Evidence-Based Practice. Evidence-based practice in psychology. *Am Psychol*. 2006 May-Jun;61(4):271-85. doi: 10.1037/0003-066X.61.4.271. PMID: 16719673.

Ardito RB, Rabellino D. Therapeutic alliance and outcome of psychotherapy: historical excursus, measurements, and prospects for research. *Front Psychol* (2011) 2:270. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00270

Arnau-Soler A, Macdonald-Dunlop E, Adams MJ, Clarke TK, MacIntyre DJ, Milburn K, Navrady L; Generation Scotland; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Hayward C, McIntosh AM, Thomson PA. Genome-

wide by environment interaction studies of depressive symptoms and psychosocial stress in UK Biobank and Generation Scotland. *Transl Psychiatry*. 2019 Feb 4;9(1):14. doi: 10.1038/s41398-018-0360-y. PMID: 30718454; PMCID: PMC6361928.

Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 64(2), 238–258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>

Baird CL, Sands LP. Effect of guided imagery with relaxation on health-related quality of life in older women with osteoarthritis. *Res Nurs Health*. 2006 Oct;29(5):442-51. doi: 10.1002/nur.20159. PMID: 16977642.

Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H., & Tondo, L. (2020). Bipolar depression: a major unsolved challenge. *International journal of bipolar disorders*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0160-1>

Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal morphology and distinguishing late- onset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):229-37. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030506. Epub 2007 Nov 6. PMID: 17986679; PMCID: PMC2834288.

Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>

Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*. 1992 Jun;25(2):390-7. doi: 10.1002/mrm.1910250220. PMID: 1614324.

Banyard, H., Behn, A.J. & Delgado, J. Personality Disorders and Their Relation to Treatment Outcomes in Cognitive Behavioural Therapy for Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cogn Ther Res* 45, 561–576 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10608-021-10203-x>

Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Göka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Oct;20(7):473-6. doi: 10.1002/hup.717. PMID: 16158446.

Baylé F, Bourdel M, Caci H, Gorwood P, Chignon J, Adés J, et al. Structure factorielle de la traduction française de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10). *Can J Psychiatry* (2000) 45(2):156–65. doi: 10.1177/070674370004500206

Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory. Second ed San Antonio, TX, E.U.: Psychological Corporation; 1996.

Beck, J. S. (2013). *Terapia Cognitiva-Comportamental: teoria e prática*. 2ª Ed. Porto Alegre. Artmed.

Berghöfer, A., Martin, L., Hense, S. et al. Quality of life in patients with severe mental illness: a cross-sectional survey in an integrated outpatient health care model. *Qual Life Res* 29, 2073–2087 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02470-0>

Bernstein DP, Fink L. Childhood Trauma Questionnaire. A Retrospective Self-Report. San Antonio: The Psychological Corporation (1998).

Blease, C. R., Lilienfeld, S. O., & Kelley, J. M. (2016). Evidence-Based Practice and Psychological Treatments: The Imperatives of Informed Consent. *Frontiers in psychology*, 7, 1170. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01170>

Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, Lukic ML. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front Psychiatry*. 2017 Nov 6;8:221. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00221. PMID: 29163240; PMCID: PMC5681495.

Boulle F, van den Hove D, Jakob S, Rutten B, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* (2011) 17(6):584–96. doi: 10.1038/mp.2011.107

Brådvik L. (2018). Suicide Risk and Mental Disorders. *International journal of environmental research and public health*, 15(9), 2028. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092028>

Brent DA, Kolko DJ. Psychotherapy: definitions, mechanisms of action, and relationship to etiological models. *J Abnorm Child Psychol*. 1998 Feb;26(1):17-25. doi: 10.1023/a:1022678622119. PMID: 9566543

Brunoni A, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz W, Vanderhasselt M. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* (2014) 15(5):411–8. doi: 10.3109/15622975.2014.892633

Brunoni A, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* (2008) 11(8):1169–80. doi: 10.1017/S1461145708009309

Buysse D, Reynolds C, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* (1989) 28(2):193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4

Carey, T. A., Griffiths, R., Dixon, J. E., & Hines, S. (2020). Identifying Functional Mechanisms in Psychotherapy: A Scoping Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 11, 291. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00291>

Carl H, Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Minkel J, Crowther A, Moore T, Gibbs D, Petty C, Bizzell J, Dichter GS, Smoski MJ. Sustained anterior cingulate cortex activation during reward processing predicts response to psychotherapy in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016 Oct;203:204-212. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.005. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27295377; PMCID: PMC5651145.

Casey, B. J., Glatt, C. E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., Altemus, M., Pattwell, S., Jones, R., Levita, L., McEwen, B., Magariños, A. M., Gunnar, M., Thomas,

K. M., Mezey, J., Clark, A. G., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2009). Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience*, 164(1), 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.081>

Castrén E. Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:461-79. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_17. PMID: 24668483.

Chakrabarty T, Ogrodniczuk J, Hadjipavlou G. Predictive Neuroimaging Markers of Psychotherapy Response: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2016 Nov/Dec;24(6):396-405. doi: 10.1097/HRP.000000000000132. PMID: 27824635.

Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2018). Disentangling the Neural Basis of Cognitive Behavioral Therapy in Psychiatric Disorders: A Focus on Depression. *Brain sciences*, 8(8), 150. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080150>

Chang, Y. C., Rapoport, S. I., & Rao, J. S. (2009). Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. *Neurochemical research*, 34(3), 536–541. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9817-3>

Chinese Society of Psychiatry. *The Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders Version 3 (CCMD-3)*. Jinan: Chinese Society of Psychiatry (2001).

Chiou Y-J, Huang T-L (2019) Accuracy of brain-derived neurotrophic factor levels for differentiating between Taiwanese patients with major depressive disorder or schizophrenia and healthy controls. *PLoS ONE* 14(2): e0212373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212373>

Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. *World J Surg*. 2005;29:547–553. doi: 10.1007/s00268-005-7910-1

Claudino, F., Gonçalves, L., Schuch, F. B., Martins, H., & da Rocha, N. S. (2020). The Effects of Individual Psychotherapy in BDNF Levels of Patients With Mental Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 11, 445.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00445>

Colvonen P, Glassman L, Crocker L, Buttner M, Orff H, Schiehser D, et al. Pretreatment biomarkers predicting PTSD psychotherapy outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* (2017) 75:140–56. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.027

Connell, J., Brazier, J., O’Cathain, A. et al. Quality of life of people with mental health problems: a synthesis of qualitative research. *Health Qual Life Outcomes* 10, 138 (2012).
<https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-138>

Cook SC, Schwartz AC, Kaslow NJ. Evidence-Based Psychotherapy: Advantages and Challenges. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):537-545. doi: 10.1007/s13311-017-0549-4. PMID: 28653278; PMCID: PMC5509639.

Cook, S. C., Schwartz, A. C., & Kaslow, N. J. (2017). Evidence-Based Psychotherapy: Advantages and Challenges. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(3), 537–545. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0549-4>

Cordioli A. *Psicoterapias*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; (2009) p. 42–56.

Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J, Fu CH. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. *Neuroreport*. 2009 May 6;20(7):637-41. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283294159. PMID: 19339907.

Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E., & Howard, R. (2019). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ open*, 9(7), e027925. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>

Cristea IA, Karyotaki E, Hollon SD, Cuijpers P, Gentili C. Biological markers evaluated in randomized trials of psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jun;101:32-44. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.022. Epub 2019 Mar 25. Erratum in: *Neurosci Biobehav*

Rev. 2019 Sep;104:222. PMID: 30922979.

Cristea, I. A., Karyotaki, E., Hollon, S. D., Cuijpers, P., & Gentili, C. (2019). Biological markers evaluated in randomized trials of psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.022

Crowther A, Smoski MJ, Minkel J, Moore T, Gibbs D, Petty C, Bizzell J, Schiller CE, Sideris J, Carl H, Dichter GS. Resting-state connectivity predictors of response to psychotherapy in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jun;40(7):1659-73. doi: 10.1038/npp.2015.12. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25578796; PMCID: PMC4915248.

da Silva S, Wiener C, Ghisleni G, Oses J, Jansen K, Molina M, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* (2018) 40(4):361–6. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2357

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. The efficacy and effectiveness of psychological treatments for mood, anxiety, and related disorders. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK291172/>

DeCarolis, N. A., & Eisch, A. J. (2010). Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology*, 58(6), 884–893. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.12.013>

Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, Gonçalves Araujo JM, Molina ML, San Martin P, Oses JP, Jansen K, Dias de Mattos Souza L, Azevedo da Silva R. Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2016 Apr;75:57-64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.008. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26802811.

DeLeon, P. H., Robinson-Kurpius, S. E., & Sexton, J. L. (2001). Prescriptive authority for psychologists: Law, ethics, and public policy. In M. T. Sammons & N. B. Schmidt

(Eds.), *Combined treatments for mental disorders: A guide to psychological and pharmacological interventions* (pp. 33–52). Washington, DC: American Psychological Association

Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine J, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Journal of the American Medical Association*. 2013;291(21):258102590

Demyttenaere K. (2019). What is treatment resistance in psychiatry? A "difficult to treat" concept. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(3), 354–355. <https://doi.org/10.1002/wps.20677>

Dichter GS, Felder JN, Petty C, Bizzell J, Ernst M, Smoski MJ. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Nov 1;66(9):886-97. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.06.021. Epub 2009 Sep 2. PMID:

Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu C, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One* (2016) 11(9):e0163037. doi: 10.1371/journal.pone.0163037

Doering LV, Cross R, Vredevoe D, Martinez-Maza O, Cowan MJ. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007 May-Jun;13(3):18-21. PMID: 17515020.

Dombrovski AY, Siegle GJ, Szanto K, Clark L, Reynolds CF, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late- life depression. *Psychol Med*. 2012 Jun;42(6):1203-15. doi: 10.1017/S0033291711002133. Epub 2011 Oct 17. PMID: 21999930; PMCID: PMC3368587.

Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, Kelley ME, McGrath CL, Choi KS, Kinkead B, Nemeroff CB, Mayberg HS. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate

Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017 Jun 1;174(6):533-545. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050518. Epub 2017 Mar 24. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2017 Jun 1;174(6):604. PMID: 28335622; PMCID: PMC5453828.

Dwivedi Y. (2010). Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Annals of medicine*, 42(2), 87–96. <https://doi.org/10.3109/07853890903485730>

Eisen SV. Assessment of subjective distress by patients' self-report versus structured interview. *Psychol Rep*. 1995 Feb;76(1):35-9. doi: 10.2466/pr0.1995.76.1.35. PMID: 7770590.

Emon, M.P.Z., Das, R., Nishuty, N.L. et al. Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy. *BMC Res Notes* 13, 83 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13104-020-04952-3>

Farah WH, Alsawas M, Mainou M, Alahdab F, Farah MH, Ahmed AT, Mohamed EA, Almasri J, Gionfriddo MR, Castaneda-Guarderas A, Mohammed K, Wang Z, Asi N, Sawchuk CN, Williams MD, Prokop LJ, Murad MH, LeBlanc A. Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence map. *Evid Based Med*. 2016 Dec;21(6):214-221. doi: 10.1136/ebmed-2016-110522. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27836921.

FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/

First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams JBW, Smith Benjamin L. Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II). Washington DC:: American Psychiatric Association (1994).

Fischer S, Cleare AJ. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in anxiety disorders-Systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2017 Apr;47:60-68.

doi: 10.1016/j.janxdis.2017.02.007. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28273494.

Foa E, Riggs D, Dancu C, Rothbaum B. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* (1993) 6(4):459–73. doi: 10.1002/jts.2490060405

Fonseka TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2018 Jun;233:21-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.049. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29150145

Fournier, J. C., & Price, R. B. (2014). Psychotherapy and Neuroimaging. *Focus* (American Psychiatric Publishing), 12(3), 290–298. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.12.3.290>

Franklin G, Carson AJ, Welch KA. Cognitive behavioural therapy for depression: systematic review of imaging studies. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Apr;28(2):61-74. doi: 10.1017/neu.2015.41. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122039.

Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Scott J, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, Donaldson C, Suckling J, Andrew C, Steiner H, Murray RM. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):505-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.033. Epub 2008 Jun 12. PMID:18550030

Fuhr K, Hautzinger M, Krisch K, Berking M, Ebert DD. Validation of the Behavioral Activation for Depression Scale (BADs)-Psychometric properties of the long and short form. *Compr Psychiatry*. 2016 Apr;66:209-18. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.02.004. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26995255.

Gazal M, Souza LD, Fucolo BA, Wiener CD, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K, Ghislene G, Oses JP, Kaster MP. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study. *Psychiatry Res*. 2013 Oct 30;209(3):742-5. doi: 10.1016/j.psychres.2013.03.002. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23541242.

Glover G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 133–vii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>

Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* (2004) 61:34–41. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.34
Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One* (2017) 12(2):e0172270. doi: 10.1371/journal.pone.0172270

Gonçalves L, Barbisan GK, Rebouças CDAV, da Rocha NS. Longitudinal Investigation of Psychotherapy Outcomes (LIPO): Description of the Study Protocol. *Front Psychiatry*. 2019 Apr 8;10:212. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00212. PMID: 31024364; PMCID: PMC6463494.

Gonçalves R, Lages A, Rodrigues H, Pedrozo A, Coutinho E, Neylan T, et al. Potenciais biomarcadores da terapia cognitivo-comportamental para o transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão sistemática. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* (2011) 38(4):155–60. doi: 10.1590/S0101-60832011000400008

Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2010 Dec;7(4):243-50. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.243. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21253407; PMCID: PMC3022310.

Groves, J. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?. *Mol Psychiatry* 12, 1079–1088 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002075>

Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J*

Guy W, Clinical global impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH

Psychopharmacology Research branch. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; (1976) p. 218–22-1.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1960) 23(1):56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56

Hansen NB, Lambert MJ, Forman EM. The Psychotherapy Dose-Response Effect and Its Implications for Treatment Delivery Services. *Clin Psychol: Sci Pract* (2006) 9(3):329–43. doi: 10.1093/clipsy.9.3.329

Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, Shimizu E, Iyo M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 May;29(4):499-504. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.01.007. PMID: 15866349.

Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as diagnostic biomarkers for major depressive disorder and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2014) 265(1):83–4. doi: 10.1007/s00406-014-0557-x

Hashimoto K. Ethnic differences in the serum levels of proBDNF, a precursor of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2015) 266(3):285–7. doi: 10.1007/s00406-015-0641-x

Health Quality Ontario (2017). Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series, 17(15), 1–167.

Higgins J, Altman D, Gotzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (2011) 343(oct18 2):d5928–8. doi: 10.1136/bmj.d5928

Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* (1990) 9:2459–64. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x)

Holt I, Cooper RG, Hopkins SJ. Relationships between local inflammation, interleukin-6 concentration and the acute phase protein response in arthritis patients. *Eur J Clin Invest.* 1991 Oct;21(5):479-84. doi: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01398.x. PMID: 1752286.

Houenou J, d'Albis MA, Vederine FE, Henry C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging biomarkers in bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012 Jan 1;4:593-606. doi: 10.2741/402. PMID: 22201897.

Huang X, Huang P, Li D, Zhang Y, Wang T, Mu J, Li Q, Xie P. Early brain changes associated with psychotherapy in major depressive disorder revealed by resting-state fMRI: evidence for the top-down regulation theory. *Int J Psychophysiol.* 2014 Dec;94(3):437-44. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.011. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25448375

Huhn, M. et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry*, v. 71, n. 6, p. 706-15, Jun 2014. ISSN 2168-6238. Available at: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789675> >.

Hulka BS. Overview of biological markers. In: *Biological markers in epidemiology* (Hulka BS, Griffith JD, Wilcosky TC, eds), pp 3–15. New York: Oxford University Press, 1990.

Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 14;5(5):CD010558. doi: 10.1002/14651858.CD010558.pub2. PMID: 29761488; PMCID: PMC6494651.

Institute of Medicine, ed. *Psychosocial interventions for mental and substance use disorders: a framework for establishing evidence-based standards.* 2015, The National Academies Press: Washington DC

Janke, K. L., Cominski, T. P., Kuzhikandathil, E. V., Servatius, R. J., & Pang, K. C.

(2015). Investigating the Role of Hippocampal BDNF in Anxiety Vulnerability Using Classical Eyeblink Conditioning. *Frontiers in psychiatry*, 6, 106. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00106>

Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007 Apr;8(4):253-62. doi: 10.1038/nrg2045. PMID: 17363974; PMCID: PMC5940010.

Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* (1991) 14(6):540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540

Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. 2020 Aug 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29763015.

Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):335-343. doi: 10.1038/mp.2016.167. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27752078; PMCID: PMC5794896.

Keri, S, Szabo, C, Kelemen, O. (2014) Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity* 40: 235–243.

Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Ustün, T. B., & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 18(1), 23–33. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00001421>

Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Apr;14(3):347-53. doi: 10.1017/S1461145710000738. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20604989.

Klein JP, Becker B, Hurlemann R, Scheibe C, Colla M, Heuser I. Effect of specific

psychotherapy for chronic depression on neural responses to emotional faces. *J Affect Disord.* 2014 Sep;166:93-7. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.055. Epub 2014 May 9. PMID: 25012415

Knight, J.M., Costanzo, E.S., Singh, S. et al. The IL-6 antagonist tocilizumab is associated with worse depression and related symptoms in the medically ill. *Transl Psychiatry* 11, 58 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01164-y>

Koch J, Hinze-Selch D, Stingele K, Huchzermeier C, Göder R, Seeck-Hirschner M, et al. Changes in CREB Phosphorylation and BDNF Plasma Levels during Psychotherapy of Depression. *Psychother Psychosom* (2009) 78(3):187–92. 10.1159/000209350

Koutsouraki E., Hatzifilipou E., Michmizos D., Cotsavasiloglou C., Costa V., Baloyannis S. Increase in interleukin-6 levels is related to depressive phenomena in the acute (relapsing) phase of multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2011;23:442–448. doi: 10.1176/jnp.23.4.jnp442.

Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R. et al. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry* 9, 127 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>

Kronenberg G, Tebartz van Elst L, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res.* 2009 Sep;43(13):1112-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.03.007. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394960.

Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Predict the Clinical Outcome of Depression Treatment in a Naturalistic Study. *PloS One* (2012) 7(6):e39212. doi: 10.1371/journal.pone.0039212

Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Vitam Horm.* 2017;104:153-195. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004. Epub 2016 Nov 29. PMID: 28215294.

Leeman E, Leeman S. Elements of Dynamics IV: Neuronal Metaphors—Probing Neurobiology for Psychodynamic Meaning. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* (2004) 32(4):645–59. doi: 10.1521/jaap.32.4.645.53837

Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*. 2022 Feb;21(1):133-145. doi: 10.1002/wps.20941. PMID: 35015359; PMCID: PMC8751557.

Lester, K., Hudson, J., Tropeano, M. et al. Neurotrophic gene polymorphisms and response to psychological therapy. *Transl Psychiatry* 2, e108 (2012). <https://doi.org/10.1038/tp.2012.33>

Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:289–317.

Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* (2009) 6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100

Linden D. How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* (2006) 11(6):528–38. doi: 10.1038/sj.mp.4001816

Lindsley CW. The top prescription drugs of 2011 in the United States: antipsychotics and antidepressants once again lead CNS therapeutics. *ACS Chemical Neuroscience*. 2012;3(8):630–631.

Liu, D., Tang, QQ., Wang, D. et al. Mesocortical BDNF signaling mediates antidepressive-like effects of lithium. *Neuropsychopharmacol*. 45, 1557–1566 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0713-0>

Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):869-78. doi: 10.1038/nature06976. PMID: 18548064.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* (2005) 26(1):115–23. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002

Lopresti AL. Cognitive behaviour therapy and inflammation: A systematic review of its relationship and the potential implications for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Jun;51(6):565-582. doi: 10.1177/0004867417701996. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28382827.

Lu Y, Liang H, Hand D, Mo Y, LI Z, Cheng Y, Xu X, Shen Z, Tan C, Zhao W, Zhu Y, Sun X. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder. *Neuroimage Clin*. 2016 May 14;11:658-666Lv X, Lu F, Zhang J, Chen H, Zhang L, Wang X, Fan Y, Fang J, Hong L, Wang J, Liu C, Yuan Z, He Z, Wang W. Effects of TIP treatment on brain network topology of frontolimbic circuit in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2021 Jan 15;279:122-130. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.127. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33045554.

Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvatore G, et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharma (Basel)* (2010) 3(1):19–41. doi: 10.3390/ph3010019

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.

Manderscheid, R. W., Ryff, C. D., Freeman, E. J., McKnight-Eily, L. R., Dhingra, S., & Strine, T. W. (2010). Evolving definitions of mental illness and wellness. *Preventing chronic disease*, 7(1), A19

Marques AH, Cizza G, Sternberg E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Braz J Psychiatry*. 2007 May;29 Suppl 1:S27-32. Portuguese. doi: 10.1590/s1516-44462007000500006. PMID: 17546344.

Martinowich, K., Lu, B. Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol* 33, 73–83 (2008).
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>

Marwood L, Wise T, Perkins AM, Cleare AJ. Meta-analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Dec;95:61-72. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.022. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30278195; PMCID: PMC6267850.

Mazzucchelli, T., Kane, R., & Rees, C. (2009). Behavioral activation treatments for depression in adults: a meta- analysis and review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16(4), 383-411.

McHugh, R. K., Hearon, B. A., & Otto, M. W. (2010). Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 33(3), 511–525.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.012>

Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382–9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.

Moreira, FP, Cardoso Tde, A, Mondin, TC. (2015) The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *Journal of Neuroimmunology* 285: 143–146.

Moustafa A. A. (2013). Increased hippocampal volume and gene expression following cognitive behavioral therapy in PTSD. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 747.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00747>

Naegelin Y, Dingsdale H, Säuberli K, Schädelin S, Kappos L, Barde Y. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum. *eneuro* (2018) 5(2):1–9. doi: 10.1523/ENEURO.0419-17.2018

Neves C, Lacerda A, Lima L, Lage V, Balthazar C, Leite H, et al. Different levels of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in healthy heavy smokers. *Braz J Med Biol*

Res (2017) 50(12):1–5. doi: 10.1590/1414-431x20176424

Nieuwsma, J. A., Trivedi, R. B., McDuffie, J., Kronish, I., Benjamin, D., & Williams, J. W. (2012). Brief psychotherapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *International journal of psychiatry in medicine*, 43(2), 129–151. <https://doi.org/10.2190/PM.43.2.c>

Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K, Hutton B, Awiphan R, Phosuya C, Ruanta Y, Wongpakaran N, Wongpakaran T. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May 13;11(1):10173. doi: 10.1038/s41598-021-89700-8. PMID: 33986414; PMCID: PMC8119461.

O'Donovan, A., Hughes, B. M., Slavich, G. M., Lynch, L., Cronin, M. T., O'Farrelly, C., & Malone, K. M. (2010). Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion-biology relationships. *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), 1074–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.003>

Olesen, S. C., Butterworth, P., Leach, L. S., Kelaher, M., & Pirkis, J. (2013). Mental health affects future employment as job loss affects mental health: findings from a longitudinal population study. *BMC psychiatry*, 13, 144. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-144>

Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(12):1456–1463

O'Toole MS, Bovbjerg DH, Renna ME, Lekander M, Mennin DS, Zachariae R. Effects of psychological interventions on systemic levels of inflammatory biomarkers in humans: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2018 Nov;74:68-78. doi: 10.1016/j.bbi.2018.04.005. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29630988.

Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression: A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):714–719. doi:10.1001/archpsyc.61.7.714

Pandya, M., Altinay, M., Malone, D. A., Jr, & Anand, A. (2012). Where in the brain is depression?. *Current psychiatry reports*, 14(6), 634–642. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0322-7>

Pantazatos SP, Yttredahl A, Rubin-Falcone H, Kishon R, Oquendo MA, John Mann J, Miller JM. Depression-related anterior cingulate prefrontal resting state connectivity normalizes following cognitive behavioral therapy. *Eur Psychiatry*. 2020 Apr 14;63(1):e37. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.34. Erratum in: *Eur Psychiatry*. 2020 Jul 17;63(1):e66. PMID: 32284075; PMCID: PMC7355178.

Park S, Park Y, Lee M, Chang H. Plasma brain-derived neurotrophic factor level may contribute to the therapeutic response to eye movement desensitisation and reprocessing in complex post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Acta Neuropsychiatr* (2012) 24(6):384–6. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00623.x

Patas K, Penninx BW, Bus BA, Vogelzangs N, Molendijk ML, Elzinga BM, Bosker FJ, Oude Voshaar RC. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain Behav Immun*. 2014 Feb;36:71-9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.007. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24140302.

Pelcovitz D, van der Kolk B, Roth S, Mandel F, Kaplan S, Resick P. Development of a Criteria Set and a Structured Interview for Disorders of Extreme Stress (SIDES). *J Trauma Stress* (1997) 10(1):3–16. doi: 10.1023/A:1024800212070 Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* (1998) 59(20):22–33. doi: 10.1037/t18597-000

Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med*. 2018 Oct;26(143):127-136. PMID: 30586536.

Perlis RH. Hard outcomes: clinical trials to reduce suicide. *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1009-11. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11081250. PMID: 21969041.

Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastrò R, Hoeppli ME, Furrer S, Ardu S, Krejci I, Karege F, Malafosse A. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl Psychiatry*. 2013 Jan;4(1):e8. doi: 10.1038/tp.2012.112

Huhn M, Tardy M, Spinelli L, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G, et al. Efficacy of Pharmacotherapy and Psychotherapy for Adult Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry* (2014) 71(6):706–15. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.112

Pezawas L. The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met Polymorphism and Variation in Human Cortical Morphology. *J Neurosci* (2004) 24(45):10099–102. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004

Phan KL, Fitzgerald DA, Gao K, Moore GJ, Tancer ME, Posse S. Real-time fMRI of cortico-limbic brain activity during emotional processing. *Neuroreport*. 2004 Mar 1;15(3):527-32. doi: 10.1097/00001756-200403010-00029. PMID: 15094517. (Phan et al.,

Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast* (2017) 2017:1–17. doi: 10.1155/2017/7260130

Phillips, C., Baktir, M. A., Srivatsan, M., and Salehi, A. (2014). Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front. Cell. Neurosci.* 8:170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170

Picó-Pérez M, Radua J, Steward T, Menchón JM, Soriano-Mas C. Emotion regulation in mood and anxiety disorders: A meta-analysis of fMRI cognitive reappraisal studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct 3;79(Pt B):96-104. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.001. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579400.

Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* (2015) 174:432–40. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044

Porcu M, Balestrieri A, Siotto P, Lucatelli P, Anzidei M, Suri JS, Zaccagna F, Argiolas GM, Saba L. Clinical neuroimaging markers of response to treatment in mood disorders. *Neurosci Lett*. 2018 Mar 16;669:43-54. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.013. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27737806.

Powers M, Medina J, Burns S, Kauffman B, Monfils M, Asmundson G, et al. Exercise Augmentation of Exposure Therapy for PTSD: Rationale and Pilot Efficacy Data. *Cogn Behav Ther* (2015) 44(4):314–27. doi: 10.1080/16506073.2015.1012740

Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Different cytokine patterns associate with melancholia severity among inpatients with major depressive disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Sep 1;10:2045125320937921. doi: 10.1177/2045125320937921. PMID: 32953039; PMCID: PMC7476328.

Queirazza F, Fouragnan E, Steele JD, Cavanagh J, Philiastides MG. Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression. *Sci Adv*. 2019;5(7):eaav4962. Published 2019 Jul 31. doi:10.1126/sciadv.aav4962

Ratnayake, U., Quinn, T., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2013). Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Frontiers in neuroscience*, 7, 180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00180>

Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>

Reinhart V, Bove SE, Volfson D, Lewis DA, Kleiman RJ, Lanz TA. Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neurobiol Dis* (2015) 77:220–7. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.011)

Ritchey M, Dolcos F, Eddington K, Strauman T, Cabeza R. Neural correlates of

emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* (2011) 45(5):577–87. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.09.007

Roffman JL, Marci CD, Glick DM, Dougherty DD, Rauch SL. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol Med*. 2005 Oct;35(10):1385-98. doi: 10.1017/S0033291705005064. PMID: 16164763

Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom. Med*. 2014;76:181–189. doi: 10.1097/PSY.0000000000000049

Roohi, E., Jaafari, N. & Hashemian, F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos?. *J Neuroinflammation* 18, 45 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02100-7>

Rusch H, Guardado P, Baxter T, Mysliwiec V, Gill J. Improved Sleep Quality is Associated with Reductions in Depression and PTSD Arousal Symptoms and Increases in IGF-1 Concentrations. *J Clin Sleep Med* (2015) 11(6):615–23. doi: 10.5664/jcsm.4770

Rush A, Trivedi M, Ibrahim H, Carmody T, Arnow B, Klein D, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* (2003) 54(5):573–83. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01866-8

Sackett D L, Rosenberg W M C, Gray J A M, Haynes R B, Richardson W S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't *BMJ* 1996; 312 :71 doi:10.1136/bmj.312.7023.71

Sanchez, M. M., Das, D., Taylor, J. L., Noda, A., Yesavage, J. A., and Salehi, A. (2011). BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals. *Transl. Psychiatry* 1:e51. doi: 10.1038/tp.2011.47

Sankar A, Melin A, Lorenzetti V, Horton P, Costafreda SG, Fu CHY. A systematic review

and meta-analysis of the neural correlates of psychological therapies in major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Sep 30;279:31-39. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.002. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30081291

Sankar A, Scott J, Paszkiewicz A, Giampietro VP, Steiner H, Fu CH. Neural effects of cognitive-behavioural therapy on dysfunctional attitudes in depression. *Psychol Med*. 2015 May;45(7):1425-33. doi: 10.1017/S0033291714002529. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25335914.

Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021 Jul-Sep;43(3):177-184. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0237. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33890431; PMCID: PMC8638711.

Schussler G. Neurobiologie und Psychotherapie [Neurobiology and psychotherapy]. *Z Psychosom Med Psychother*. 2004;50(4):406-29. German. PMID: 15597285.

Seligman M. The effectiveness of psychotherapy: The Consumer Reports study. *Am Psychol* (1995) 50(12):965–74. doi: 10.1037/0003-066X.50.12.965

Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry* (2008) 64(6):527–32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005

Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol*. 2010 Feb-Mar;65(2):98-109. doi: 10.1037/a0018378. PMID: 20141265.

Shimura Y., Kurosawa H., Tsuchiya M., Sawa M., Kaneko H., Liu L., Makino Y., Nojiri H., Iwase Y., Kaneko K., et al. Serum interleukin 6 levels are associated with depressive state of the patients with knee osteoarthritis irrespective of disease severity. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2781–2787. doi: 10.1007/s10067-017-3826-

Shu Y, Kuang L, Huang Q, He L. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) alterations in young depressed patients with suicide attempts after cognitive behavioral therapy and antidepressant medication cotherapy: A resting-state fMRI study. *J Affect Disord*. 2020 Nov 1;276:822-828. doi: 10.1016/j.jad.2020.07.038. Epub 2020 Jul

18. PMID: 32738667.

Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):735-8. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.735. PMID: 16585452.

Siegle GJ, Steinhauer SR, Friedman ES, Thompson WS, Thase ME. Remission prognosis for cognitive therapy for recurrent depression using the pupil: utility and neural correlates. *Biol Psychiatry*. 2011;69(8):726-733. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.04

Siegle GJ, Thompson WK, Collier A, Berman SR, Feldmiller J, Thase ME, Friedman ES. Toward clinically useful neuroimaging in depression treatment: prognostic utility of subgenual cingulate activity for determining depression outcome in cognitive therapy across studies, scanners, and patient characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Sep;69(9):913-24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.65. PMID: 22945620; PMCID: PMC3951953.

Silva, S. K., Wiener, C., Ghisleni, G., Oses, J. P., Jansen, K., Molina, M. L., Silva, R., & Souza, L. D. (2018). Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 40(4), 361–366. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2357>

Słuzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Jul 21;762:474-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32372.x. PMID: 7668562.

Smith M, Makino S, Kvetnanský R, Post R. Effects of Stress on Neurotrophic Factor Expression in the Rat Brain. *Ann New York Acad Sci* (1995) 771(1 Stress):234–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb44684.x

Södersten K, Pålsson E, Ishima T, Funahashi K, Landén M, Kenji H, et al. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: A study of two independent

cohorts. *J Affect Disord* (2014) 160:1–9. doi: 10.1016/j.jad.2014.01.009

Spielberger C, Gorsuch R, Lushene H. *Stai manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: CA Consulting Psychologist Press; (1970).

Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, Gerlo S. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev*. 2011 Jun 24;67(1-2):157-83. doi: 10.1016/j.brainresrev.2011.01.002. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21238488.

Srirangan, S., & Choy, E. H. (2010). The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(5), 247–256. <https://doi.org/10.1177/1759720X10378372>

Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* (2010) 25(9):603–8. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z

Staudt MD, Herring EZ, Gao K, Miller JP and Sweet JA (2019) Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation. *Front. Neurosci.* 13:108. doi: 10.3389/fnins.2019.00108

Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, Silove D. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014 Apr;43(2):476-93. doi: 10.1093/ije/dyu038. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24648481; PMCID: PMC3997379.

Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Deutsches Arzteblatt international*, 155(37), 611–620. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>

Suliman S, Hemmings SMJ and Seedat S (2013) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 7:55. doi: 10.3389/fnint.2013.00055

Swartz, H. A., & Swanson, J. (2014). Psychotherapy for Bipolar Disorder in Adults: A Review of the Evidence. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 12(3), 251–266. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.12.3.251>

Takahashi S, Kitamura T, Okano T, Tomita T, Kikuchi A. Japanese Version of Structured Clinical Interview for DSM-VI Axis I Disorders. Tokyo, Japan: Nihon Hyoronsha; (2003).

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

Thorsen AL, van den Heuvel OA, Hansen B, Kvale G. Neuroimaging of psychotherapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2015 Sep 30;233(3):306-13. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.004. Epub 2015 May 16. PMID:

Ting, E. Y., Yang, A. C., & Tsai, S. J. (2020). Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 2194. <https://doi.org/10.3390/ijms21062194>

Trautmann, S., Rehm, J., & Wittchen, H. U. (2016). The economic costs of mental disorders: Do our societies react appropriately to the burden of mental disorders?. *EMBO reports*, 17(9), 1245–1249. <https://doi.org/10.15252/embr.201642951>

Unterrainer HF, Chen MJ, Gruzelier JH. EEG-neurofeedback and psychodynamic psychotherapy in a case of adolescent anhedonia with substance misuse: mood/theta relations. *Int J Psychophysiol.* 2014 Jul;93(1):84-95. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.03.011. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23535499.

Walsh E, Carl H, Eisenlohr-Moul T, Minkel J, Crowther A, Moore T, Gibbs D, Petty C, Bizzell J, Smoski MJ, Dichter GS. Attenuation of Frontostriatal Connectivity During Reward Processing Predicts Response to Psychotherapy in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Mar;42(4):831-843. doi: 10.1038/npp.2016.179. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585739; PMCID: PMC5312060.

Walsh EC, Eisenlohr-Moul TA, Minkel J, Bizzell J, Petty C, Crowther A, Carl H, Smoski MJ, Dichter GS. Pretreatment brain connectivity during positive emotion upregulation predicts decreased anhedonia following behavioral activation therapy for depression. *J Affect Disord.* 2019 Jan 15;243:188-192. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.065. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30245249; PMCID: PMC6411035.

Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Haro JM, Karam EG, Kessler RC, Kovess V, Lane MC, Lee S, Levinson D, Ono Y, Petukhova M, Posada-Villa J, Seedat S, Wells JE. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet.* 2007a;370:841–850

Wang WD, Li GX, Hong L, Liu YJ, Zhao Y, Lin YN, Wang F, Li T, Yan X, Huang YY. Low Resistance Thought Induction Sleep-regulating Technique (TIP3-2) combined with medication for primary insomnia: a randomized controlled trial. *Int J Behav Med.* 2014 Aug;21(4):618-28. doi: 10.1007/s12529-014-9415-5. PMID: 24875654.

Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry.* 2013 Oct-Dec;35(4):416-31. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1048. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24402217.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* (1992) 30(6):473–83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002

Weathers F, Keane T, Davidson J. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depression Anxiety* (2001) 13(3):132–56. doi: 10.1002/da.1029

Weingarten CP, Strauman TJ. Neuroimaging for psychotherapy research: current trends. *Psychother Res.* 2015;25(2):185-213. doi: 10.1080/10503307.2014.883088. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24527694; PMCID: PMC4135014.

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P: The

Newcastle- Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology

Werbart, A. et al. Everyday evidence: Outcomes of psychotherapies in Swedish public health services. *Psychotherapy (Chic)*, v. 50, n. 1, p. 119-30, Mar 2013. ISSN 1939-1536. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23505988> >.

Whitley, R., Palmer, V., & Gunn, J. (2015). Recovery from severe mental illness. *CMAJ:Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 187(13), 951–952. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141558>

Wiswede D, Taubner S, Buchheim A, Münte TF, Stasch M, Cierpka M, Kächele H, Roth G, Erhard P, Kessler H. Tracking functional brain changes in patients with depression under psychodynamic psychotherapy using individualized stimuli. *PLoS One*. 2014 Oct 2;9(9):e109037. doi: 10.1371/journal.pone.0109037. PMID: 25275317; PMCID: PMC4183537.

World Health Organization's Quality of Life group: *Measuring Quality of Life*; 1992. *Development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL)*

Wu, T., Jia, X., Shi, H., Niu, J., Yin, X., Xie, J., & Wang, X. (2021). Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 281, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>

Yamada H, Yoshimura C, Nakajima T, Nagata T. Recovery of low plasma BDNF over the course of treatment among patients with bulimia nervosa. *Psychiatry Res* (2012) 198(3):448–51. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.015

Yan G, Zhang M, Liu Y, Yin M. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients. *Psychogeriatrics* (2019) 19(5):475–81. doi: 10.1111/psyg.12426

Yang B, Ren Q, Zhang J, Chen Q-X, Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF

pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain–liver axis. *Trans Psychiatry* (2017) 7(5):e1128. doi: 10.1038/tp.2017.95

Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., & Liu, H. (2020). The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>

Yasuda, S., Liang, MH., Marinova, Z. et al. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry* 14, 51–59 (2009). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002099>

Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin.* 2011 Jan;32(1):3-11. doi: 10.1038/aps.2010.184. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21131999; PMCID: PMC4003317.

Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry.* 2019 Sep 18;9(1):233. doi: 10.1038/s41398-019-0570-y. PMID: 31534116; PMCID: PMC6751188.

Zhan, X., & Yu, R. (2015). A Window into the Brain: Advances in Psychiatric fMRI. *BioMed research international*, 2015, 542467. <https://doi.org/10.1155/2015/542467>

Zhang FF, Peng W, Sweeney JA, Jia ZY, Gong QY. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Nov;24(11):994-1003. doi: 10.1111/cns.12835. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508560; PMCID: PMC6489983.

Zilcha-Mano S, Shamay-Tsoory S, Dolev-Amit T, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Oxytocin as a biomarker of the formation of therapeutic alliance in psychotherapy and counseling psychology. *J Couns Psychol.* 2020 Jul;67(4):523-535. doi: 10.1037/cou0000386. PMID: 32614232.

Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* (2009) 5(6):311–22. doi: 10.1038/nrneurol.2009.54

ANEXO A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar de um estudo que se propõe a avaliar o efeito das psicoterapias em longo prazo. O efeito positivo das psicoterapias (de orientação analítica, interpessoal e cognitivo-comportamental) já foi determinado por inúmeros estudos internacionais e em populações brasileiras, mas seus efeitos a longo prazo ainda são pouco estudados.

Caso aceite participar, você será avaliado em 3 momentos (hoje, em 6 meses de terapia e em 1 ano de terapia). Será feita uma coleta de amostra de 10 ml de sangue (aproximadamente 1 colher de sopa), no início da terapia e outra em sua alta. Estas amostras serão utilizadas para medir o BDNF, uma substância produzida pelo corpo associada ao funcionamento cerebral. O sangue coletado será armazenado para uso apenas nesta pesquisa. Os riscos envolvidos neste procedimento são os de uma coleta de sangue usual, que são mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Além desta coleta de sangue, você fará uma avaliação psiquiátrica e psicológica, composta por seis questionários, que serão repetidos nos próximos 3 momentos da pesquisa. Também solicitamos sua autorização para consultar alguns dados clínicos registrados no seu prontuário na instituição. O preenchimento dos questionários não envolve maiores riscos e levará em torno de 60 minutos. O preenchimento poderá ser feito por telefone, caso você não consiga vir até o Hospital. Algumas perguntas podem trazer algum desconforto e você tem a liberdade de não respondê-las.

Não se conhece benefícios diretos por fazer parte desta pesquisa, mas você estará contribuindo para melhor conhecer os efeitos a longo prazo das psicoterapias.

O nome do participante será mantido confidencial pelos pesquisadores, sendo estes dados utilizados apenas para esta pesquisa.

A participação no estudo é totalmente voluntária, a não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o participante.

Você não terá nenhum custo pela participação neste estudo e não receberá nenhum tipo de compensação financeira.

Em caso de dúvidas, antes e durante o curso da pesquisa, entrar em contato com Dra. Neusa Sica da Rocha, pesquisadora responsável, pelos telefones 33598294 ou 33598413. Serviço de Psiquiatria- HCPA Ramiro Barcelos, 2350- 4º andar, sala 400 N.

Caso tenha dúvidas sobre questões éticas desta pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227,

ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento foi elaborado em 2 vias, uma ficará com você e outra ficará arquivada com o pesquisador.

Nome do participante

Assinatura do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, ____ de _____ de ____

CAAE 43345815.0.0000.5327

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Avaliação de Pacientes Atendidos em
Psicoterapia
(GPPG 15-0097)

NOME DO PACIENTE

NÚMERO DE PROTOCOLO

DATA DA INCLUSÃO

DATA DA AVALIAÇÃO

BASELINE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Psiquiatria

Protocolo n°

Data do preenchimento:

--	--	--	--	--	--	--	--

Entrevistador:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Qual psicoterapia está realizando? 1 POA 2 TIP 3 TCC

Quantas sessões já realizou?

1. Identificação

1.1. Prontuário HCPA:

1.2. Nome Completo:

1.3. Religião: 1 católica 2 evangélica 3 espírita
 4 judaica 5 outra : _____ 9 não quer informar

1.4. Origem: 1 Triagem 2 Em acompanhamento

1.5. Sexo: 1 Masculino 2 Feminino

1.6. Data de nascimento:

1.7. Idade: anos

1.8. Etnia: 1 branco 2 não-branco

1.9. Orientação Sexual: 1 heterossexual 2 homossexual 0 sem condições de responder
 3 bissexual 9 não quer informar

1.10. Situação Conjugal: 1 solteiro 2 casado ou companheiro fixo
 3 separado ou divorciado 4 viúvo

1.11. Ocupação: 1 estudante 2 com ocupação remunerada
 3 sem ocupação (não aposentado) 4 dona de casa
 5 em auxílio-doença 6 aposentado por invalidez
 7 aposentado por tempo serviço

0 sem condições de responder

Se sim, número: vezes

Tipo tentativa: arma fogo enforcamento cortar pulsos

4 medicação 5 pular de local alto

6 outro, qual: _____

3. Hábitos

3.1. Tabagismo Passado: 1 sim 2 não Se sim, tempo de uso: anos

3.11 Tabagismo Atual: 1 sim 2 não Se sim, maços/dia:

3.2. Uso Atual Chá: 1 sim 2 não

Chimarrão: 1 sim 2 não

Café: 1 sim 2 não

3.3 Já usou ou usa drogas de abuso: 1 Sim 2 Não

Se sim, qual?

1 Maconha 1 Uso Atual 2 Uso passado

2 Cocaína 1 Uso Atual 2 Uso passado

3 Crack 1 Uso Atual 2 Uso passado

4 Alucinógeno 1 Uso Atual 2 Uso passado

5 Anfetaminas 1 Uso Atual 2 Uso passado

6 Álcool 1 Uso Atual 2 Uso passado

7 Benzodiazepínico 1 Uso Atual 2 Uso passado
sem prescrição

8 Outro. Qual? 1 Uso Atual 2 Uso passado

4. Tratamento Psiquiátrico

4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico? 1 Sim 2 Não

4.2. Você já foi submetido a algum tratamento psicoterápico? 1 Sim 2 Não

4.2.1 Qual? 1 TCC 2 POA 3 TIP 4 Não sabe

4.2.2. Frequência? 1 semanal 2 quinzenal 3 2x/semana

4.2.3 Quanto tempo? _____ (número de meses)

4.2.4 Trocou de terapeuta? _____ (número de vezes)

4.3 Você está submetido a algum tratamento psiquiátrico medicamentoso?

1 Sim 2 Não

4.3.1 Se sim, quais **medicamentos** você tomou para qualquer dos comportamentos/ problemas psiquiátricos (por pelo menos 6 meses)?

1 Antidepressivos 4 Anticolinérgico
 2 Antipsicóticos 5 Benzodiazepínico
 3 Estabilizador do Humor 6 Metilfenidato 7 Não sabe informar

(Preencher de acordo com prontuário):

Medicação	Uso Atual		Dose	Medicação	Uso Atual		Dose
	0- Não	1-Sim			0- Não	1-Sim	
	0- Não	1-Sim			0- Não	1-Sim	
	0- Não	1-Sim			0- Não	1-Sim	
	0- Não	1-Sim			0- Não	1-Sim	
	0- Não	1-Sim			0- Não	1-Sim	

5. História Familiar de Doença Psiquiátrica:

Filho adotivo? 1 Sim 2 Não 9 Não Sabe 0 sem condições de informar

Código para transtorno: 1 – Transtorno Bipolar 2- Depressão 3- Esquizofrenia

4- Ansiedade 5-Problemas com álcool 6-Problemas com drogas

Código para desfecho: 1- Tentativas de suicídio 2-Suicídio completo

3-Internação psiquiátrica 4- Uso de medicação psiquiátrica

1 Mãe Transtorno: Desfecho:

2 Pai Transtorno: Desfecho:

3 Irmãos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

4 Avó/Avô Materno Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

5 Avó/Avô Paterno Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

6 Tios Maternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

7 Tios Paternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

6. Uso de método contraceptivo:

6.1 1 sim 2 não 0 sem condições de informar

- 6.2. Se sim, qual(is): 1 Anticoncepcional oral (pílula) 2 DIU
 3 Camisinha 4 Diafragma 5 coito interrompido 6 L.Tubária
 7 Vasectomia 8 tabelinha 9 Anticoncepcional Injetável
 10 outro, qual: _____

7. Fatores relacionados ao sexo feminino (Obs: codificar para sexo masculino: 9- não se aplica)

7.1. Gravidez atual? 1 Sim 2 Não

7.2. Gestações:

7.3. Partos Normais:

7.4. Partos cesáreos:

7.5. Abortos: Espontâneos

Provocados

7.6. Menopausa: 1 sim 2 não Se sim, idade: anos.

7.8. Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1 sim 2 não

7.9. Data da última menstruação:

8. Moradia:

Vive: 1 Sozinho 2 Com familiares 3 Em pensionato 4 Em instituição

Qual? _____

9. Classificação Econômica

9.1 Posse 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

9.2 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) 6 D (6-10) 7 E (0-5)



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

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

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do
Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria e Editora Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BAI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

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) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. Tristeza

0 Não me sinto triste.

1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.

2 Estou triste o tempo todo.

3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo

0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.

1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.

2 Não espero que as coisas dêem certo para mim.

3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

3. Fracasso passado

0 Não me sinto um(a) fracassado(a).

1 Tenho fracassado mais do que deveria.

2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.

3 Sinto que como pessoa sou um fracasso

total.

4. Perda de prazer

0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto

1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.

2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar

3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

5. Sentimentos de culpa

0 Não me sinto particularmente culpado(a)

1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito.

2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.

3 Eu me sinto culpado(a) todo o tempo

6. Sentimentos de punição

0 Não sinto que estou sendo punido(a).

1 Sinto que posso ser punido(a).

2 Eu acho que serei punido(a).

3 Sinto que estou sendo punido(a).

7. Auto-estima

0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).

1 Perdi a confiança em mim mesmo(a).

2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).

3 Não gosto de mim.

8. Autocrítica

0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.

1 estou sento mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.

2 Eu me critico por todos os meus erros.

3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamentos ou desejos suicidas

0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.

1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.

2 Gostaria de me matar.

3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. Choro

0 Não choro mais do que chorava antes.

1 Choro mais agora do que costumava chorar.

2 Choro por qualquer coisinha.

3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11. Agitação

0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.

1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.

2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).

3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12. Perda de interesse

0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.

1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.

2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.

3 É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão

0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.

1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.

2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.

3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

14. Desvalorização

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

15. Falta de energia

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

16. Alterações no padrão de sono

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

17. Irritabilidade

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

18. Alterações de apetite

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

19. Dificuldade de concentração

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

20. Cansaço ou fadiga

0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual.

1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual.

2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer

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

21. Perda de interesse por sexo

0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo

1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar

2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora

3 Perdi completamente o interesse por sexo

Subtotal da página 1 _____

Subtotal da página 2 _____

SCORE TOTAL _____

QUALIDADE DE VIDA

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.

		Muito Ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

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 que lhe parece a melhor resposta.

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

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

últimas semanas:

		Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que a sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

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

		Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
10	Você tem energia suficiente para o seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?	1	2	3	4	5

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

		Muito	Ruim	Nem ruim	Bom	Muito
--	--	-------	------	----------	-----	-------

		Ruim		nem bom		bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5

22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
		Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

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

		Nunca	Algumas vezes	Frequentement e	Muito frequentemente	Sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?

Você tem algum comentário sobre o questionário?

APENDICE A – Outras produções bibliográficas durante o período do doutorado**Artigos publicados**

Trombka M, Demarzo M, Bacas DC, Antonio SB, Cicuto K, Salvo V, Claudino FCA, Ribeiro L, Christopher M, Garcia-Campayo J, Rocha NS. Study protocol of a multicenter randomized controlled trial of mindfulness training to reduce burnout and promote quality of life in police officers: the POLICE study. *BMC Psychiatry*. 2018 May 25;18(1):151. doi: 10.1186/s12888-018-1726-7. PMID: 29801444; PMCID: PMC5970505.

Schmitt AA Jr, Brenner AM, Primo de Carvalho Alves L, Claudino FCA, Fleck MPA, Rocha NS. Potential predictors of depressive symptoms during the initial stage of the COVID-19 outbreak among Brazilian adults. *J Affect Disord*. 2021 Mar 1; 282:1090-1095. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.203. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33601682; PMCID: PMC7832486.

Brenner AM, Claudino FCA, Souza GR, Rocha NS. Time series analysis of suicide from a monthly perspective in the south of Brazil: an ecological study. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 2021

Artigos submetidos

Brenner AM, Claudino FCA, Burin LM, Scheibe VM, Padilha BL, Souza GR, Duarte JA, Rocha NS. Structural Magnetic Resonance Imaging findings in Severe Mental Disorders adult inpatients: A Systematic Review. (2021)

Januario EM, Valdivia LJ, Schmitt Jr AA, Claudino FCA, Brenner AM, Rocha NS. Protective factor Against depressive symptoms among Brazilian healthcare workers during the initial stages of the COVID-19 pandemic (2021)

