



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

***TESE DE DOUTORADO***

**ABORDAGENS INOVADORAS EM SINTOMAS DEPRESSIVOS: A  
IMPORTÂNCIA DA MELATONINA E DE UMA INTERVENÇÃO  
BASEADA EM MINDFULNESS**

Leandro Timm Pizutti

Orientadora: Profa. Dra. Maria Paz L. Hidalgo

Porto Alegre

2019





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

***TESE DE DOUTORADO***

**ABORDAGENS INOVADORAS EM SINTOMAS DEPRESSIVOS: A  
IMPORTÂNCIA DA MELATONINA E DE UMA INTERVENÇÃO  
BASEADA EM MINDFULNESS**

Leandro Timm Pizutti

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientadora: Profa. Dra. Maria Paz L. Hidalgo

Porto Alegre

2019

Pizutti, Leandro Timm

Abordagens inovadoras em sintomas depressivos: a importância da melatonina e de uma intervenção baseada em mindfulness / Leandro Timm Pizutti. -- 2019.  
126 f.

Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.

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, 2019.

1. Sintomas depressivos. 2. Mindfulness. 3. Melatonina. 4. Resposta terapêutica. 5. Profissionais da saúde. I. Hidalgo, Maria Paz Loayza, orient. II. Título.

**Porto Alegre, 06 de Novembro de 2017.**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese ABORDAGENS INOVADORAS EM SINTOMAS DEPRESSIVOS: A IMPORTÂNCIA DA MELATONINA E DE UMA INTERVENÇÃO BASEADA EM MINDFULNESS, elaborada por LEANDRO TIMM PIZUTTI, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em PSQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO.

Comissão Examinadora:

---

---

---

---

Dedicatória

*Para Lucianne, Manuela e Miguel,  
inspirações do meu viver e de minha busca  
por me tornar um ser humano melhor.*

## **EPIGRAFE**

**“If you know what is truly good for you and understand the possibility of reaching a state of perfect peace, then this is how you need to live. Start as a capable person, who is upright (really upright), gently spoken, flexible, and not conceited. Then become contented and happy, with few worries and an uncomplicated life. Make sure your sense experience is calm and controlled, be duly respectful, and don’t hanker after families or groups. And avoid doing anything unworthy, that wiser people would criticize. Then meditate like this: May all be happy and secure. May all beings become happy in their heart of hearts!”**

**Karaniya Metta Sutta  
the Buddha’s words on loving kindness**

**...É preciso amar as pessoas como se não houvesse amanhã,  
porque se você parar pra pensar, na verdade não há...**

**Renato Russo**

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Maria Paz Hidalgo, por ter aberto as portas do Laboratório de Cronobiologia e Sono e ter dado condições deste trabalho ser realizado. Sou grato a todas as orientações e aconselhamentos, vitais para que este trabalho fosse possível.

Tenho que agradecer também a todos colegas de laboratório, em especial à Alicia Carissimi, presença e estímulo constante ao longo deste período. Também agradeço à Camila Morelato do Souza e Letícia Ramalho, por seus incentivos, ao André Comiran Tonon, ao Carlos Ilgenfritz à Juliana Freitas pelo suporte às atividades práticas, à Juliana Castilhos, Melissa Oliveira e Caroline Quiles pelas várias oportunidades de conversar sobre fazer pesquisa.

Agradeço à Rosane Baltazar, gestora da atenção básica em saúde na época que esse projeto iniciou, que acreditou no projeto e abriu as portas do campo onde foi realizado. Também agradeço aos colegas do Comitê de Ética em Pesquisa, que me auxiliaram a pensar nos detalhes necessários para um funcionamento mais redondo da parte de campo.

Sou profundamente grato à Cláudia Grabinski, secretária do nosso PPG, pelo carinho, atenção e eficiência com que auxiliou ao longo destes anos. Também agradeço ao Everaldo de Almeida e demais funcionários da UFRGS e do HCPA, sem os quais nada disso seria possível.

Agradeço à Daniela Sopezki e ao Marcelo Demarzo, que desenharam parte deste projeto conjuntamente, e auxiliaram em sua transposição para nossa realidade.

Sou grato aos meus pais, que sempre foram exemplo de devotamento e dedicação, ensinamentos preciosos ao longo de toda minha vida, e aos meus sogros, que mesmo tendo entrado em minha vida mais recentemente muito me ensinaram também, através de seus exemplos.

Agradeço aos meus filhos, Manuela e Miguel, que ao longo destes anos acompanharam e me estimularam a fazer tudo da melhor forma possível, e que alimentaram a alegria e energia em meu coração.

Tenho um agradecimento muito especial a fazer à Lucianne, minha esposa e companheira desta vida, que esteve sempre ao meu lado me estimulando, encorajando, acalmando, convidando a pensar e a fazer. Sem seu amor, carinho, sabedoria e apoio nada disso seria possível, e acredito que sem o que temos juntos



nada disso tem valor. Tudo que escrever será pouco para representar seu papel em minha vida, contudo sei que a linguagem do coração sempre foi e será a que fala mais alto, e nesta forma de comunicação tenho aprendido cada vez mais contigo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

5HT - Serotonina  
AANAT - Aralquilamina Acetiltransferase  
AC - Active Control  
aMT6s - 6-Sulfatoximelatonina  
ASMT - Acetilserotonina O-Metiltransferase  
BDI - Beck Depression Inventory  
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CBT - Cognitive Behavioral Therapy  
CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico  
DALYs - Disability-Adjusted Life Years  
ECR - Ensaio Clínico Randomizado  
ESF - Estratégias de Saúde da Família  
FFMQ - Five Facets of Mindfulness Questionnaire  
FIPE-HCPA - Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
GBD – Global Burden Disease  
HAM-D - Hamilton Depression Rating Scale  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
IBM - Intervenção Baseada em Mindfulness  
IC - Intervalo de Confiança  
ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina  
LC - Locus Ceruleus  
MAAS – Mindful Attention Awareness Scale  
MBCT – Mindfulness Based Cognitive Therapy  
MBSR – Mindfulness Based Stress Reduction  
MDD - Major depressive disorder  
MfS - Mindfulness for Stress  
NA - noradrenalina  
OMS - Organização Mundial de Saúde  
PANAS - 20-item Positive and Negative Affect Schedule  
REM - Rapid Eye Movement  
ROC - Receiver Operating Characteristic  
SCID-IV - Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SCN – suprachiasmatic nucleus

SCS - Self-Compassion Scale

SRQ-20 - Self-Reporting Questionnaire

SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TV - região Tegmental Ventral

UBS - Unidades Básicas de Saúde

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

WL - Wait List

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>14</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>16</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
1.1. SINTOMAS DEPRESSIVOS E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR .....	<b>18</b>
1.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO E MINDFULNESS .....	<b>22</b>
1.3. MELATONINA E 6-SULFATOXIMELATONINA .....	<b>26</b>
1.4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO E MELATONINA.....	<b>28</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>31</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
3.1. OBJETIVOS PRINCIPAIS:.....	<b>32</b>
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:.....	<b>32</b>
<b>4. MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
4.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	<b>33</b>
4.2. ESTUDO 1 .....	<b>33</b>
4.3. ESTUDO 2 .....	<b>37</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
5.1. ARTIGO 1 .....	<b>38</b>
5.2. ARTIGO 2 .....	<b>68</b>
5.3. ARTIGO 3 .....	<b>79</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO</b> .....	<b>97</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>101</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>1099</b>



## INTRODUÇÃO

Esta tese discorre sobre possibilidades novas na abordagem de sintomas depressivos, área do conhecimento da psiquiatria e medicina de grande importância, como será apresentado na revisão de literatura.

Serão apresentados dados relativos a uma abordagem comportamental, o protocolo “Mindfulness for Stress” (MfS), desenvolvido pela Breathworks Foundation/UK, que foi aplicado em uma população de profissionais da atenção básica em saúde na cidade de Porto Alegre. Nessa população foram avaliados sintomas depressivos, sintomas psiquiátricos gerais e intensidade de afetos positivos e negativos, bem como o impacto do protocolo no sistema melatoninérgico através da dosagem de um metabólito da melatonina excretado na urina, a 6-Sulfatoximelatonina (aMT6s), antes e logo depois da participação no protocolo de Mindfulness. Os participantes da pesquisa foram profissionais da saúde em atividade no momento do estudo, sem diagnóstico de transtorno depressivo maior, porém previamente descritos como tendo risco maior de apresentar sintomas depressivos e psiquiátricos em relação à população geral, como será apresentado na revisão de literatura. Para desenvolver esse estudo realizou-se uma parceria de pesquisa entre a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Universidade Federal de São Paulo.

Em uma outra população estudada, esta com diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior, o sistema melatoninérgico também foi avaliado, como um possível preditor precoce de resposta ao tratamento farmacológico da depressão. Esse estudo expandiu resultados de um estudo anterior realizado no Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com avaliações da melhora clínica das participantes do estudo em 14, 28, 42 e 56 dias. A dosagem da aMT6s urinária antes e logo depois do início do tratamento farmacológico foi correlacionada com a escala de aferição da melhora clínica das participantes, com a intenção de detectar se a variação encontrada nos níveis de aMT6s tem potencial de funcionar como um marcador precoce da melhora clínica após 28 dias de tratamento. Também foi buscado estabelecer qual o ponto de corte de maior sensibilidade e especificidade na utilização deste teste.

A espinha dorsal que une essas abordagens é a avaliação da modificação dos sintomas depressivos, que foi medida em uma população de profissionais da saúde sem diagnóstico clínico, no caso da abordagem comportamental, e em pacientes

portadoras do diagnóstico de transtorno depressivo maior utilizando o tratamento farmacológico. Em ambas as populações foi avaliado o eixo de funcionamento da pineal através da dosagem de seu principal metabólito urinário, a 6-Sulfatoximelatonina, com a intenção de identificar seu potencial como marcador e/ou preditor da resposta clínica do participante à abordagem empregada.

A busca do entendimento dos mecanismos pelos quais as intervenções em saúde produzem seu resultado tem um papel muito relevante nos avanços do conhecimento em psiquiatria, possibilitando aumentar a eficiência das abordagens no seu tamanho de efeito e na velocidade de resposta à intervenção.

Essa introdução tem a intenção de explicar a organização geral da tese. O material é dividido em seis partes, na ordem que segue:

1. Revisão da Literatura

2. Justificativa

3. Objetivos

4. Métodos

5. Resultados

Artigo 1 - Evaluation of Breathworks Mindfulness for Stress 8-week course: effects on depressive symptoms, psychiatric symptoms, affects, self-compassion, and mindfulness facets in Brazilian health professionals

Artigo 2 – Breathworks Mindfulness for Stress 8-Week program and melatoninergic system: a pilot study

Artigo 3 – 6-sulfatoxymelatonin predicts treatment response to fluoxetine in major depressive disorder

6. Considerações finais e Conclusão

Nos anexos são apresentados documentos de apoio, incluindo escalas psiquiátricas utilizadas, termo de consentimento e protocolo de coleta de dados sociodemográficos.

## RESUMO

A depressão é uma doença de significativo impacto em todo o mundo, com prevalência no Brasil de 14% de sintomas depressivos, prevalência de Transtorno Depressivo Maior (TDM) em um ano de 8% e prevalência ao longo da vida de 17%. Estratégias que possam auxiliar no tratamento dos sintomas depressivos são importantes neste contexto, tanto no formato de intervenções alternativas ou complementares, quanto em ferramentas que possam estimar mais precisamente a resposta aos tratamentos propostos. O presente estudo avaliou os efeitos de um programa de Mindfulness em profissionais de saúde sobre sintomas depressivos e psiquiátricos e sobre os níveis de 6-Sulfatoximetatonina (aMT6s), em um delineamento de pesquisa quase experimental tendo um grupo controle ativo e um grupo lista de espera comparados ao Mindfulness. Nessa linha de pesquisa, nosso estudo também avaliou o valor preditivo de modificação em níveis urinários de aMT6s após o início do tratamento para TDM com fluoxetina. Dez mulheres de 35 a 45 anos foram selecionadas, e uma redução de 30% nos escores de depressão após 4 semanas foi considerada indicativa da resposta ao tratamento. Os escores de sintomas depressivos e psiquiátricos tiveram uma diminuição estatisticamente significativa do início para o final do estudo no grupo controle ativo e grupo Mindfulness, com um tamanho de efeito de 0,82 no escore de sintomas depressivos e 0,67 no escore de sintomas psiquiátricos, comparando o grupo Mindfulness com o grupo controle ativo. Não houve diferença nos níveis de aMT6 antes e depois da intervenção de Mindfulness e tampouco associação entre os escores de sintomas depressivos e psiquiátricos com os níveis de aMT6s. A razão entre a excreção noturna de aMT6s antes e após o início da fluoxetina teve resultados opostos para respondedores e não respondedores. Foi significativamente acima da linha de base para os respondedores (+0.265ng/mg) e inferior à linha de base para os não respondedores (-0.40ng/mg); ( $t=2,44$ ;  $p=0,04$ ), sem diferença significativa nos níveis de aMT6s entre respondedores e não respondedores na linha de base. A curva ROC demonstrou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 100% para um valor de corte de 0,03 do delta da aMT6s. O programa de Mindfulness teve um efeito benéfico em sintomas depressivos e psiquiátricos, sendo uma alternativa e/ou complemento terapêutico para intensidades leve a moderada de sintomatologia. A ausência de modificação nos níveis de aMT6s pode indicar uma adaptação do sistema melatoninérgico semelhante ao que ocorre com a ingestão crônica de antidepressivos,



ou porque a redução de sintomas é causada por uma via fisiológica diferente. Conforme observado para os inibidores da recaptação da noradrenalina, a AMT6s urinária é um preditor de resposta do tratamento ao inibidor seletivo da recaptação da serotonina.

**Palavras-chave:** Sintomas psiquiátricos; Depressão; Meditação; Mindfulness; Atenção primária; Profissionais de saúde; Antidepressivo; Melatonina; Glândula pineal

## ABSTRACT

Depression is a disease of significant impact worldwide, with prevalence in Brazil of 14% of depressive symptoms, prevalence of Major Depressive Disorder (MDD) in one year of 8% and lifetime prevalence of 17%. Strategies that may help in the treatment of depressive symptoms are important in this context, both in the form of alternative or complementary interventions, and in tools that can more accurately estimate the response to the proposed treatments. This study evaluated the effects of a Mindfulness program on depressive and psychiatric symptoms and on 6-Sulfatoximelatonin levels (aMT6s) in a quasi-experimental research design with an active control and waiting list compared to Mindfulness. In this research line, our study also evaluated the predictive value of delta urinary levels of aMT6s after initiation of treatment for TDM with fluoxetine. Ten women aged 35 to 45 years were selected, and a 30% reduction in depression scores after 4 weeks was considered indicative of response to treatment. The scores of depressive and psychiatric symptoms had a statistically significant decrease from the beginning to the end of the study in the active control group and Mindfulness group, with an effect size of 0.82 in the depressive symptoms score and 0.67 in the psychiatric symptoms score, comparing the Mindfulness group with the active control group. There was no difference in aMT6 levels before and after Mindfulness intervention and no association between depressive and psychiatric symptom scores with aMT6 levels. The delta of nocturnal excretion of aMT6s before and after initiation of fluoxetine had opposite results for responders and non-responders. It was significantly above baseline for responders (+ 0.265ng / mg) and lower than baseline for non-responders (-0.40ng / mg); ( $t = 2.44$ ,  $p = 0.04$ ), with no significant difference in aMT6 levels between responders and non-responders at the baseline. The ROC curve showed a sensitivity of 75% and specificity of 100% with a aMT6s delta cutoff value of 0.03. The Mindfulness program had a beneficial effect on depressive and psychiatric symptoms, being an alternative and / or therapeutic complement for mild to moderate intensity of symptomatology. The lack of modification in aMT6 levels may indicate a melatonergic system adaptation similar to that occurring with chronic ingestion of antidepressants, or because the reduction of symptoms is caused by a different physiological pathway. As noted for noradrenaline reuptake inhibitors, urinary AMT6s is a predictor of treatment response to selective serotonin reuptake inhibitor.

**Keywords:** Psychiatric Symptoms; Depression; Meditation; Mindfulness; Primary Care; Health Professionals; Antidepressant; Melatonin; Pineal Gland

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. SINTOMAS DEPRESSIVOS E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença de significativo impacto em todo o mundo, com prevalência global de 4,4% (4,1–4,7%). Apresenta uma maior prevalência em mulheres (5,5% (5,0-6,0%)) do que em homens (3,2% (3,0-3,6%)), correspondendo a cerca de 298 milhões de pessoas afetadas no ano de 2010 (1).

A prevalência anual de TDM na população em geral do Canadá é de 4,7%, e a prevalência ao longo da vida é de 11,3% (2). Estas taxas são intermediárias entre os Estados Unidos e a Ásia e semelhantes às da Europa, conforme demonstrado graficamente na Figura 1. As mulheres nesse contexto também apresentam uma maior prevalência anual de TDM (4,9%) do que os homens (2,8%)(2).

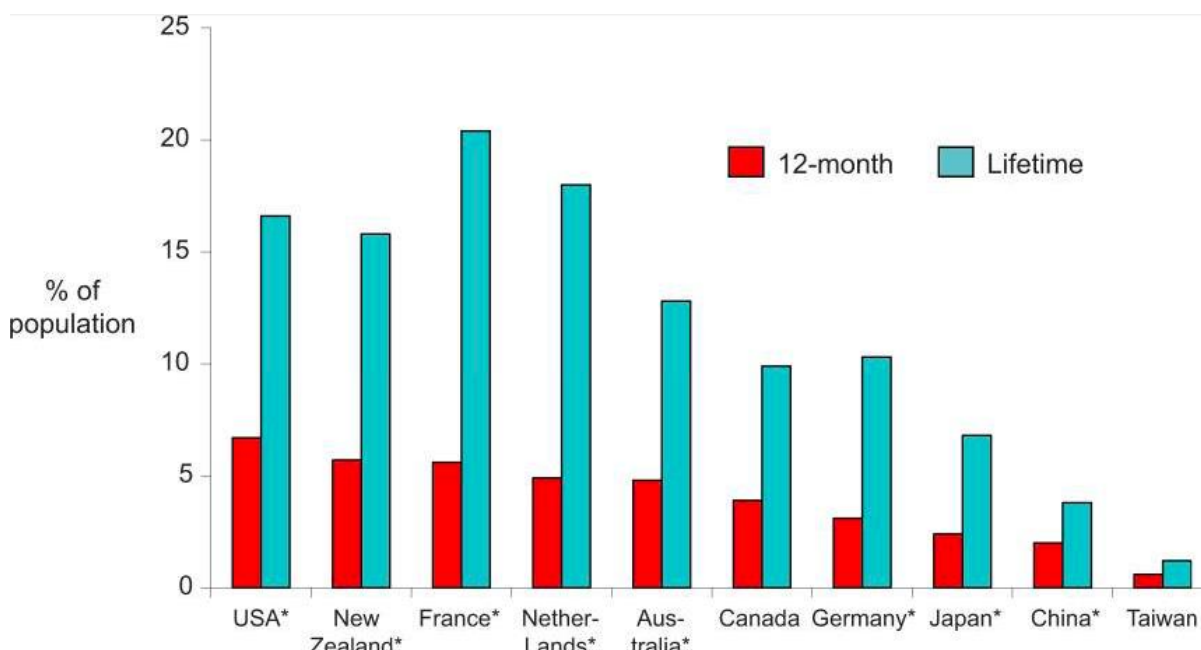


Figura 1: Prevalência de transtorno depressivo maior por região do mundo (retirado de: Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2016 Sep;61(9):510–23)

No Brasil, um estudo estimou a prevalência de sintomas depressivos em 14% (Intervalo de Confiança (IC) 95% 13-16), enquanto a prevalência de TDM em um ano foi de 8% (IC 95%: 7-10), e prevalência ao longo da vida de 17% (IC 95% 14-19) (3). Todas as taxas foram maiores nas mulheres do que nos homens, com uma

prevalência até 2,5 vezes maior para episódio depressivo (4).

O estudo de Carga Global de Doença (GBD – Global Burden Disease), um levantamento realizado em 188 países (5), de 1990, e sua atualização em 2000, quantificou a carga de doença em termos de anos de vida ajustados por incapacidade (disability-adjusted life years - DALYs), ou seja, a soma dos anos de vida vividos com incapacidade e anos de vida perdidos por mortalidade prematura. Em 1990, os transtornos depressivos foram a quarta principal causa de carga, tendo passado para terceira posição em 2000. A previsão para 2030 é de que a depressão ocupe a segunda posição em DALYs considerando a estimativa mundial (6), e em países desenvolvidos, a primeira posição no impacto em DALYs, respondendo por 9,8% de seu total, taxas que ressaltam a relevância do estudo desse tema.

O TDM está associado a sérios prejuízos na qualidade de vida, implicando significativo impacto econômico devido à limitação ou incapacitação ocupacional, maior utilização de serviços médicos por motivos psiquiátricos e não psiquiátricos, e aos custos relacionados a suicídios. Nos Estados Unidos o custo econômico do TDM em 2010 foi estimado em 210,5 bilhões de dólares (7). Pesquisas da Organização Mundial de Saúde (OMS) descobriram que a depressão representa mais de 5% da perda de produtividade relacionada à doenças na população geral (8), com uma média anual de 34,4 dias de impossibilidade de desempenhar função laboral, achado que foi invariante nos vários países estudados.

Os sintomas depressivos podem se distribuir em um espectro de intensidade crescente de sintomas, de acordo com o modelo dimensional, podendo variar de sintomas depressivos não específicos, que não representam diagnóstico, até o TDM (9). Por TDM entendemos uma alteração de humor de característica mais prolongada e intensa que as respostas emocionais comuns aos desafios na vida cotidiana. Sua duração deve ser de ao menos duas semanas, com presença de humor deprimido na maior parte do dia todos os dias, e/ou perda significativa de interesse ou prazer em todas ou quase todas atividades do cotidiano (10). Associado a estes sintomas podem ser encontradas também alterações significativas de peso, alterações de sono como insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa, diminuição da atenção ou concentração e pensamentos de morte. Para configurar o diagnóstico, esses sintomas devem causar sofrimento ou prejuízo significativo em uma ou mais esferas da vida do paciente.

No TDM frequentemente ocorrem alterações observáveis nos ritmos circadianos, podendo haver a dessincronização entre os ritmos do indivíduo e o ciclo claro/escuro, com despertar precoce e alteração da arquitetura do sono, redução do tempo de latência para o sono REM (rapid eye movement) e maior duração do sono REM (9,11). Em deprimidos foram observadas alterações no horário que ocorre o nadir da temperatura central, da hora do pico dos níveis de cortisol plasmático, da hora de início da secreção de melatonina e variação diurna e sazonal de humor, também indicadores dessa dessincronização (11,12).

Ao avaliarmos fatores relacionados ao surgimento de sintomas depressivos encontramos uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos, podendo haver uma relação entre eventos adversos da vida, tanto recentes quanto precoces, e o aumento da frequência e intensidade dos sintomas (13). Entre esses eventos, podem ser identificadas dificuldades nas relações interpessoais, problemas de saúde, problemas no trabalho, autoestima, problemas financeiros e sentimentos de solidão como fatores associados à intensidade dos sintomas depressivos.

A adaptação ao estresse ambiental é um dos processos regulatórios biológicos mais importantes. O estresse crônico produz desregulações de longo prazo em várias funções homeostáticas importantes, como os ritmos circadianos, e os sistemas endócrino e imune (12), alterações que em muitos casos estão associadas ao surgimento de sintomas depressivos. Os fatores encontrados associados à depressão são bastante extensos, envolvendo a interação das experiências iniciais de desenvolvimento, vulnerabilidades biológicas, características psicológicas e outros tipos de contribuições socioambientais.

O estresse interage com as características de personalidade individuais, resultando em uma maior ou menor vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas depressivos (14). Pode ocorrer uma interação que desencadeie uma adaptação positiva no indivíduo, resultando em reforço do equilíbrio do organismo e da melhora das capacidades de estar equilibrado, ou seja, uma interação bem-sucedida. Essa interação desencadeia uma modificação plástica, que gera crescimento pessoal diante da adversidade (15). Entretanto, quando essa interação não é bem sucedida ela pode dar início a um processo de adoecimento (15), no qual o desequilíbrio gerado fica presente, podendo inclusive interagir com os eventos estressantes, aumentando a pressão na direção da patologia, conforme demonstrado na figura 2.

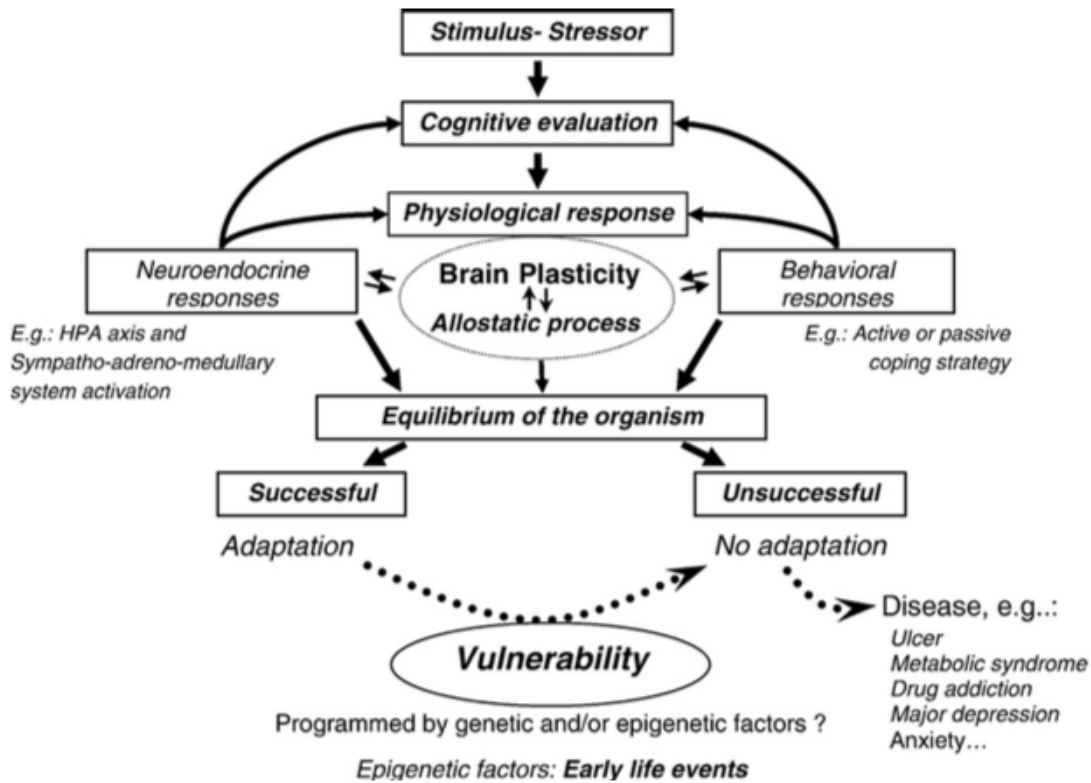


Figura 2: interação entre stress, processos fisiológicos e cognitivos, diátese e surgimento de doença (retirado de Monroe SM, Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. Psychol Bull. 1991 Nov;110(3):406–25)

Esse modelo é chamado de diátese-estresse (16), podendo auxiliar de maneira significativa na compreensão do processo de desenvolvimento da depressão. A diátese consiste na vulnerabilidade particular de cada indivíduo para desenvolver determinada doença, enquanto o stress pode representar quaisquer fatores precipitantes que ocorram ao longo da vida. Quanto maior a diátese, menor a necessidade de estresse para que a doença ocorra.

Várias características psicológicas podem moderar a relação estresse-depressão, incluindo estilos cognitivos que refletem interpretações típicas (mas disfuncionais) de si e dos eventos de vida, valores e objetivos, como envolvimento social e autonomia, e traços de personalidade como o perfeccionismo e neuroticismo (17). Algumas pesquisas identificaram o papel do traço ruminativo como um importante fator de risco para episódio depressivo maior (18). A ruminação, caracterizada por pensamentos repetitivos sobre as dificuldades no enfrentamento dos eventos da vida, sejam ordinários ou extraordinários, pode intensificar e manter o humor deprimido, conforme delineado na teoria de estilo de resposta na depressão

(19).

Em indivíduos adultos, as situações ocupacionais têm muita relevância na intensidade do estresse ao qual as pessoas são expostas ao longo da vida. Entende-se por estresse ocupacional aquelas reações cognitivas, emocionais, comportamentais e fisiológicas aos aspectos difíceis e penosos do trabalho, ambientes de trabalho ou organizações de trabalho, que podem provocar resultados psicológicos e fisiológicos negativos (20).

Nos profissionais de saúde podemos identificar todos os fatores elencados acima, além do fato de que, nesta população, o estresse ocupacional envolve também dificuldades relacionadas aos pacientes, falta de recursos para realização dos procedimentos necessários ao bom atendimento e carga de trabalho frequentemente elevada. Cuidadores e profissionais de saúde são populações com risco aumentado de desenvolvimento da síndrome de burnout, sintomas psiquiátricos e estresse (21–23).

Na cidade de São Paulo - SP, um estudo identificou prevalência de 36,3% de sintomas depressivos e prevalência de 16% de provável TDM em profissionais da saúde que trabalham na atenção primária (24). Nesta mesma cidade, um estudo populacional identificou a prevalência de TDM em 9,4% (25), um valor muito inferior ao encontrado na população de profissionais da saúde, indicando que estressores ocupacionais podem ser prejudiciais para a saúde psicológica dos profissionais de atenção primária.

## **1.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO E MINDFULNESS**

Em relação ao tratamento da depressão, evidências (26) tem demonstrado que a eficácia do tratamento farmacológico com antidepressivos varia consideravelmente em função da gravidade dos sintomas. Não foram encontradas vantagens significativas dos antidepressivos em relação ao placebo entre pacientes deprimidos com sintomas leves a moderados, ao passo que a vantagem dos antidepressivos foi significativamente maior ao serem avaliados pacientes com sintomas graves.

Abordagens não farmacológicas como a terapia cognitivo-comportamental, a psicoterapia interpessoal e o exercício físico podem ser utilizados no tratamento da depressão com efeitos positivos significativos nos sintomas (27). Estudos sugerem que essas intervenções também podem ter um efeito benéfico nas taxas de recaída



após o tratamento, o que é muito importante se considerarmos a natureza recorrente do TDM (28). Além das terapias não farmacológicas reduzirem os sintomas, podem também ser utilizadas em conjunto com os antidepressivos, sendo recomendável uma tomada de decisão compartilhada entre o clínico e o paciente para escolher quais tratamentos serão implementados, com base em valores pessoais, preferências, contexto clínico e contexto social.

Dentro do universo de abordagens não farmacológicas, os programas de redução de estresse baseada em Mindfulness (MBSR – Mindfulness Based Stress Reduction) e a terapia cognitiva baseada em Mindfulness (MBCT – Mindfulness Based Cognitive Therapy) são as abordagens baseadas em Mindfulness mais amplamente avaliadas e disponíveis. As práticas que incorporam o cultivo de Mindfulness (palavra em inglês usualmente traduzida como “atenção plena”) são encontradas em diversas tradições culturais, religiosas, filosóficas e médicas do oriente, como por exemplo, no budismo e na medicina tibetana.

A palavra mindfulness pode ser usada para descrever uma característica psicológica, uma prática de cultivo da atenção no momento presente (por exemplo, por meio das práticas meditativas do tipo mindfulness), e um modo, estado, ou processo psicológico (29). Uma das definições mais citadas de mindfulness é de Jon Kabat-Zinn, e diz respeito ao estado psicológico que surge por meio de “prestar atenção de uma forma particular: intencionalmente, no momento presente, e sem julgamento” (30). Essas práticas e intervenções ganharam espaço dentro da saúde em um formato secularizado e com protocolo de aplicação bem definido, constituindo programas ou cursos. Conjuntamente com a elaboração epistemológica, também tem sido realizadas várias pesquisas clínicas e epidemiológicas, buscando estudar o impacto dessas intervenções na saúde física e psicológica dos indivíduos e populações (31).

Nessas abordagens, os participantes são convidados a desenvolver uma relação diferente com as percepções do corpo físico, das emoções e dos pensamentos, de maneira gentil e não julgadora, ancorada no momento presente (30). Existem razões para se pensar que certas características da depressão poderiam representar uma barreira para as pessoas com TDM se beneficiar de intervenções baseadas em mindfulness (IBMs). Dentre elas, pode-se destacar o conteúdo aversivo que os pensamentos e sentimentos depressivos podem ter (32), e o processo de ruminação, que é comum na depressão (33), que poderiam levar em direção contrária

às práticas propostas, representando barreiras em potencial.

Entretanto, duas metanálises recentes identificaram benefícios significativos de IBMs na redução de sintomas depressivos. Em uma delas, o tamanho de efeito em sintomas de humor, comparando antes com depois do tratamento, foi moderado (Hedges's  $g=0,59$ ) em amostra sem diagnóstico, e forte (Hedges's  $g=0,95$ ) em pacientes com distúrbios de humor (34). Em outra metanálise, comparando as IBMs com intervenção controle em pacientes com diagnóstico no presente de TDM (35), o tamanho de efeito também foi forte (Hedges's  $g=0,73$ ).

Há evidências de que o MBCT tem efeito comparável à manutenção de medicação antidepressiva na redução do risco de recaída de depressão, avaliado em pacientes que experimentaram pelo menos três episódios anteriores de TDM e estavam em remissão dos sintomas (36). Devido a seus resultados promissores, o MBCT agora é recomendado em diretrizes terapêuticas como uma escolha de tratamento para prevenção de recaídas em depressão recorrente (37).

As intervenções baseadas em mindfulness são de diversos tipos, sendo comumente desenvolvidas em grupo, com encontros presenciais semanais ao longo de oito semanas. Cada encontro/sessão geralmente tem duração de cerca de duas horas, sessões nas quais são ensinadas, praticadas e discutidas técnicas de mindfulness com foco na saúde. As conceituações clínicas e psicológicas mais atuais de mindfulness trazem elementos essenciais: a consciência intencional da própria experiência de momento a momento (38); a capacidade de reconhecer e nomear com precisão as emoções (39) e uma atitude não julgadora e de aceitação da experiência atual (29).

A pesquisa de desenvolvimento da escala de Mindfulness (MAAS – Mindful Attention Awareness Scale) descobriu que as pessoas com níveis mais elevados de atenção reportam menor estresse, ansiedade e sintomas depressivos (40). No geral, as evidências mais atuais sugerem que o estado de mindfulness é positivamente associado com uma variedade de indicadores de saúde mental, tais como níveis mais elevados de afetos positivos, satisfação com a vida, vitalidade e regulação emocional, e menores níveis de afetos negativos e sintomas psicopatológicos. Além disso, há trabalhos mostrando a aplicabilidade das IBMs em diferentes patologias como, por exemplo, na melhora de qualidade de vida em pacientes com câncer, na redução de ansiedade em pacientes com doenças cardíacas, em distúrbios do humor, e no tratamento de abuso de substâncias (29).

Um ensaio clínico randomizado (ECR) recente em estudantes mostrou que 4 semanas de treinamento de mindfulness, em relação ao treinamento de relaxamento somático ou grupo de controle de lista de espera, reduziu as ruminatóes, um processo cognitivo associado à depressão e outros transtornos do humor (41). Outro estudo clínico demonstrou que oito semanas de treinamento de meditação de atenção plena reduziram significativamente o pensamento ruminativo em participantes com história de depressão (42).

A Figura 3 apresenta um modelo de mediação através da qual a habilidade de não reagir à experiência interna, uma das facetas do treino de mindfulness, pode levar a melhora dos sintomas depressivos e ansiosos. Nesse modelo, sua ação se dá tanto atuando de forma direta em relação ao conteúdo internalizado com a observação, quanto atuando nas estratégias cognitivas relativas à experiência, evocadas pela observação.

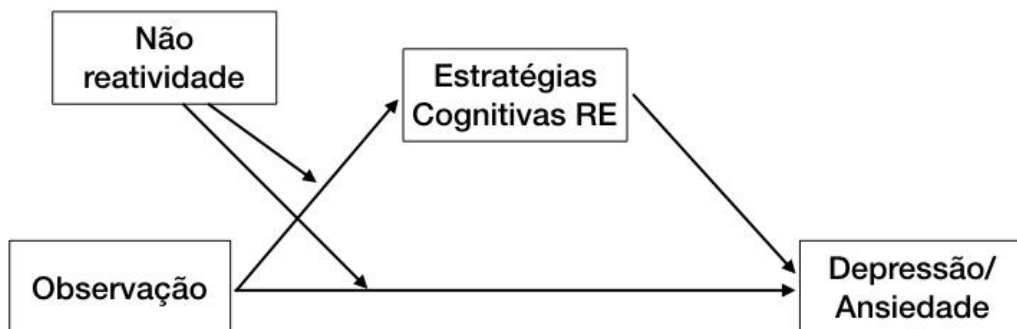


Figura 3: (Adaptado de Desrosiers A, Vine V, Klemanski DH, Nolen-Hoeksema S. Mindfulness and Emotion Regulation in Depression and Anxiety: Common and Distinct Mechanisms of Action. *Depress Anxiety*. 2013 Jul;30(7):654–61)

Estudos laboratoriais iniciais sugerem que as práticas de mindfulness podem também alterar o funcionamento do sistema nervoso autônomo e o equilíbrio neuroendócrino, tanto em repouso quanto sob efeito de estresse. Um ECR descobriu que a prática de escaneamento corporal, uma das práticas comuns de mindfulness, produziu aumento significativo na atividade do sistema parassimpático quando comparado ao relaxamento muscular progressivo, que é uma técnica padrão de relaxamento (43).

O estudo de práticas de meditação sobre a fisiologia responsável pela ritmicidade circadiana teve pouquíssimos experimentos. Um estudo avaliou os níveis de melatonina comparativamente de uma noite na qual os sujeitos praticaram

meditação com uma na qual não praticaram, encontrando níveis significativamente maiores na noite onde praticaram meditação (44). De acordo com os autores, todas as demais condições permaneceram iguais, sendo atribuído esse aumento nos níveis de melatonina à prática da meditação. Outro estudo avaliou os níveis do principal metabólito da melatonina, a 6-sulfatoximelatonina (aMT6S), na urina de voluntários, meditadores e não meditadores, encontrando maiores níveis de sua excreção no grupo de praticantes de meditação (45), o que também foi atribuído à sua prática. Como a melatonina tem papel importante na sincronização dos ritmos biológicos, e essa sincronização está alterada com frequência na presença de sintomas depressivos, seu estudo em intervenções que modificam sintomas de humor pode apresentar informações úteis a respeito de mecanismo de atuação da intervenção e/ou de sua perspectiva de resposta clínica.

### **1.3. MELATONINA E 6-SULFATOXIMELATONINA**

A secreção diária de melatonina no ciclo escuro sincroniza os ritmos circadianos biológicos, especialmente os ritmos da temperatura central e do sono-vigília. A organização circadiana do sistema imune, dos mecanismos antioxidantes, a homeostasia e o equilíbrio glicêmico também estão relacionadas à melatonina (46), que é produzida principalmente na glândula pineal, também tendo produção no intestino, medula óssea, plaquetas e pele.

A melatonina é uma indolamina, e devido ao seu caráter anfifílico pode atravessar facilmente as membranas celulares por difusão. Após sua produção nos pinealócitos, não é armazenada, sendo imediatamente liberada dentro dos capilares sanguíneos que irrigam a glândula pineal.

A regulação da secreção de melatonina está demonstrada na Figura 4, ocorrendo por uma via que se origina nas células ganglionares fotossensíveis da retina, ligando-se através do trato retino-hipotalâmico com o núcleo supraquiasmático (SCN – suprachiasmatic nucleus). O SCN se projeta ao núcleo paraventricular do hipotálamo, dele aos neurônios simpáticos pré-ganglionares e destes ao gânglio simpático cervical superior, que libera noradrenalina (NA) nos receptores  $\beta_1$  e  $\alpha_1$  nos pinealócitos (47), ativando e protegendo da degradação a enzima araquilamina acetiltransferase (AA-NAT), que catalisa a conversão da serotonina em N-acetilserotonina, o precursor direto da melatonina (48,49). A N-acetilserotonina é

convertida em melatonina pela enzima acetilserotonina O-metiltransferase (ASMT), que não apresenta um ritmo circadiano em seres humanos.

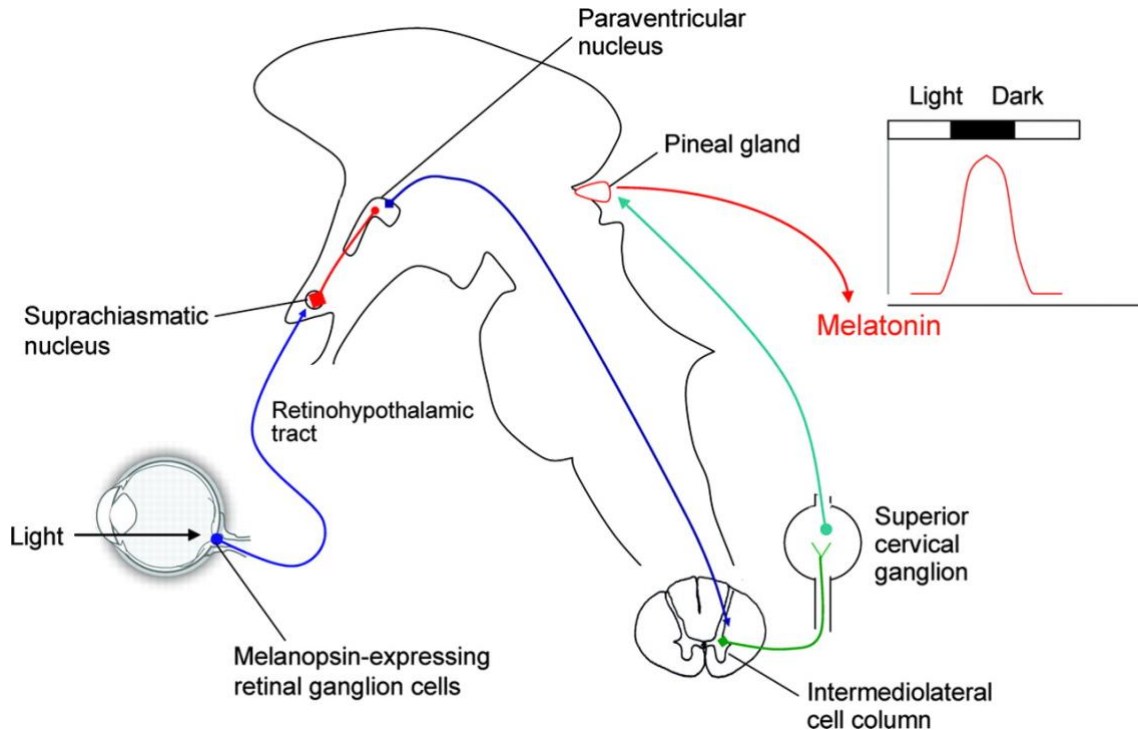


Figura 4: Regulação da produção de melatonina (fonte da imagem: Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*. 2008 Aug 19;71(8):594–8)

O nível sérico de melatonina reflete predominantemente a sua produção através da glândula pineal. Mais de 90% são inativados pelo fígado, através de hidrólise na posição 6 pelo Citocromo P450 (CYP1A2), resultando em 6-hidroximelatonina e, então, conjugação com sulfato, produzindo a aMT6s, que tem excreção urinária. A dosagem de aMT6s urinário pode ser utilizada para avaliar os níveis plasmáticos de melatonina (50,51), e a relação entre a concentração diurna e noturna reflete a produção noturna ocorrida na pineal. Os níveis de melatonina por sua vez refletem a atividade simpática, podendo ser modificados pela administração de um antidepressivo bloqueador da recaptção da NA (52,53).

O metabólito aMT6s aparece e atinge seu pico com cerca de 1 a 2h de atraso em relação à melatonina. Na urina 50 a 80% da aMT6s aparece nas amostras noturnas (24-6h), sendo baixos no restante do dia. A melatonina em humanos tem um padrão individual estável, com uma grande variedade na amplitude do ritmo entre indivíduos (54). O ritmo de secreção de melatonina se modifica de acordo com a idade,

atingindo sua amplitude máxima entre 1 e 3 anos de idade e declinando progressivamente nos idosos (55).

#### **1.4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO E MELATONINA**

A depleção de monoaminas (5-HT, NA e dopamina) apresenta associação com sintomas do humor em pacientes com TDM em período de remissão, assim como em pacientes com história familiar de depressão, indicando que as monoaminas estão de algum modo envolvidos na fisiopatologia depressão (56). Esses mecanismos não a explicam completamente, e nem mesmo o mecanismo de ação dos antidepressivos, pois o tempo necessário para alcançar a ação terapêutica dos tratamentos pode ser de várias semanas, embora os níveis de monoaminas sejam aumentados agudamente pelos tratamentos antidepressivos.

O início mais frequente do tratamento farmacológico da depressão unipolar é com um fármaco pertencente à família dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), dentre os quais o mais extensamente utilizado é a fluoxetina. Uma vez que a eficácia dos medicamentos antidepressivos é geralmente semelhante entre as classes e também entre fármacos dentro das classes de antidepressivos (57), a escolha inicial de uma medicação será baseada nos efeitos colaterais previstos, segurança ou tolerabilidade desses efeitos colaterais para cada paciente individualmente, propriedades farmacológicas da medicação (por exemplo, meia-vida, ações sobre enzimas hepáticas ou interações medicamentosas) e fatores adicionais, como resposta prévia à medicação em tratamento anterior, custo e preferência do paciente (58). No contexto de saúde pública no Brasil, a escolha mais frequente para início de tratamento é a fluoxetina.

A fluoxetina é o primeiro fármaco antidepressivo da classe conhecida como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), agindo na bomba de recaptação de serotonina (5HT) após a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. Com isso, aumenta a disponibilidade de 5HT nas fendas sinápticas agudamente, mecanismo responsável pelos efeitos colaterais característicos do início do tratamento. Com a continuidade do uso do fármaco, são identificadas alterações na sensibilidade e densidade de receptores tanto pré-sinápticos como pós-sinápticos, correspondendo à diminuição dos efeitos colaterais e ao surgimento da resposta terapêutica, coerente com a hipótese monoaminérgica da depressão (59). A

diminuição do número e sensibilidade de receptores pré-sinápticos da 5HT diminui o feedback negativo sobre sua própria liberação, o que intensifica a atividade serotoninérgica nas projeções do núcleo da rafe, no córtex frontal, locus ceruleus (LC) e região tegmental ventral (TV) (60,61). Essa maior disponibilidade induz às modificações plásticas características do uso continuado, às quais são atribuídos seu efeito antidepressivo.

Para avaliar a resposta terapêutica, as diretrizes recomendam que se utilize o fármaco pelo período de quatro semanas (37) para determinar a adequação do tratamento, o que pode representar um tempo significativo até a resposta clínica nos casos em que são necessários incrementos de dose, pois não há, até o momento, um marcador que possa prever a resposta terapêutica.

Muitos pesquisadores tentaram prever a resposta ao tratamento farmacológico no TDM, através de distintos métodos. O potencial do eletroencefalograma como preditor de resposta foi avaliado por Iosifescu e colaboradores, através do Índice de Resposta ao Tratamento Antidepressivo, com capacidade de prever a resposta com especificidade de 54% e sensibilidade de 82% (62). Paslakis e colaboradores conduziram um estudo utilizando o teste da dexametasona/hormônio liberador do cortisol para avaliar a resposta do TDM à fluoxetina (63), e encontraram que uma resposta baixa do cortisol está associada com resposta clínica ao tratamento. Os níveis do fator inibitório de migração de macrófagos e RNAm de interleucina-1- $\beta$  como preditores de resposta ao tratamento foram avaliados por Cattaneo e colaboradores, apresentando especificidade de 100% e sensibilidade de 52% a 61%, usando escitalopram e nortriptilina como antidepressivos (64).

A associação do sistema melatoninérgico com modificações do humor produzidas por antidepressivo foi identificada em indivíduos saudáveis, observando-se em uma pesquisa a melhora do humor nos participantes que apresentaram aumento de aMT6 urinário após um dia de uso da clomipramina (52). Em pacientes depressivos, foi evidenciada uma correlação positiva entre o aumento da excreção de aMT6 urinária nas 24 horas após a primeira dose de nortriptilina e um resultado clínico positivo após 3 semanas de tratamento (65).

Em um estudo conduzido no Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (65), foi evidenciado que a variação dos níveis da melatonina, inferida através da mensuração da aMT6s urinária, pode ser um indicador precoce de resposta ao tratamento do transtorno depressivo maior. Foram incluídas

nesse ensaio clínico 22 mulheres com escore na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) maior ou igual a 11, avaliadas clinicamente e através da HAM-D antes de iniciar o tratamento com nortriptilina e 2 semanas após seu início, e laboratorialmente, através da dosagem da aMT6s urinária 24h antes e nas 24h que se seguiram a primeira dose de nortriptilina. Os resultados, quando divididos em 2 grupos conforme o tamanho do efeito sobre a excreção de aMT6s, demonstraram uma correlação entre o aumento na excreção de aMT6s e a melhora dos sintomas depressivos de acordo com a diminuição da pontuação da HAM-D (65).

A inibição da recaptura da 5HT não afeta diretamente a disponibilidade do precursor da melatonina nos pinealócitos, pois a conversão do triptofano em serotonina e desta em melatonina ocorre toda intracelular (49), contudo os ISRS podem exercer ação sobre os níveis de melatonina de maneira indireta, através da regulação da atividade da AA-NAT pela neurotransmissão noradrenérgica. Apesar de os ISRS apresentarem uma seletividade na inibição da recaptura da 5HT in vitro, durante o tratamento de pacientes estudos evidenciaram que a neurotransmissão noradrenérgica também é influenciada (66). Potter *et al.* descreveram a redução da concentração do principal metabólito da NA, o 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), no líquido cefalorraquidiano (LCR) com o uso de um inibidor da recaptura de 5-HT chamado zimelidina, sugerindo uma interação central entre os circuitos de NA e 5-HT (67). Em um estudo com fluoxetina, Martensson *et al.* encontrou uma redução de 18% na concentração de MHPG de LCR após seis semanas de tratamento (68).



## 2. JUSTIFICATIVA

A avaliação do potencial terapêutico das abordagens baseadas no Mindfulness para sintomas depressivos é muito relevante, pela prevalência atual do transtorno e pelo prejuízo imposto à sociedade e aos indivíduos por sua presença. O estudo de seus mecanismos pode potencializar seus efeitos, através da avaliação de características psicológicas relacionadas à intervenção e de possíveis marcadores biológicos nos quais atue.

Dentre estes marcadores, a 6-Sulfatoximelatonina urinária desperta atenção, por ser de coleta não invasiva, e por ser sensível a mudanças agudas na neurotransmissão noradrenérgica. Por essa característica, tem potencial como marcador precoce de resposta ao tratamento antidepressivo. Seguindo as diretrizes terapêuticas atuais, a decisão pela mudança terapêutica é realizada somente após 28 dias de uso com antidepressivo. Se dispusermos de um teste que possa ser realizado no início do tratamento, não invasivo e que seja de baixo custo, este tempo de espera pode ser diminuído, podendo-se adequar precocemente o tratamento do paciente, diminuindo gastos diretos e indiretos e, principalmente, melhorando o tratamento dispensado aos pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVOS PRINCIPAIS:**

- Avaliar o impacto do programa *Mindfulness for Stress* (MfS) em sintomas depressivos e psiquiátricos em profissionais que trabalham na rede de atenção básica em saúde de Porto Alegre.
- Avaliar o impacto do programa de Mindfulness no sistema melatoninérgico indiretamente, através da dosagem da aMT6s urinária.
- Avaliar a alteração na excreção de aMT6s após o início do tratamento com antidepressivo, através de sua medida antes e após o início.

#### **3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

- Avaliar as modificações em autocompaixão e nas dimensões de Mindfulness que ocorrem após a participação em um programa de Mindfulness, através de sua mensuração prévia e posterior à participação.
- Avaliar a associação entre sintomas depressivos e psiquiátricos e níveis de aMT6s urinários, bem como a associação entre a variação de sintomas e a variação dos níveis de aMT6s.
- Avaliar o potencial da aMT6s como preditor precoce de resposta terapêutica à fluoxetina em pacientes portadoras de TDM, medida através da redução de ao menos 30% dos escores da HAM-D após 4 semanas de tratamento.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. ASPECTOS ÉTICOS

Os dados utilizados nessa tese são provenientes de dois projetos de pesquisa, ambos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projetos 14-0192 e 13-0228). Foram incluídos nos estudos apenas os indivíduos que ofereceram sua concordância por escrito após a leitura do termo de consentimento informado (TCLE). Este foi elaborado de acordo com as normas da resolução N° 466 de 12/12/2012 do CONEP - Ministério da Saúde.

### 4.2. ESTUDO 1

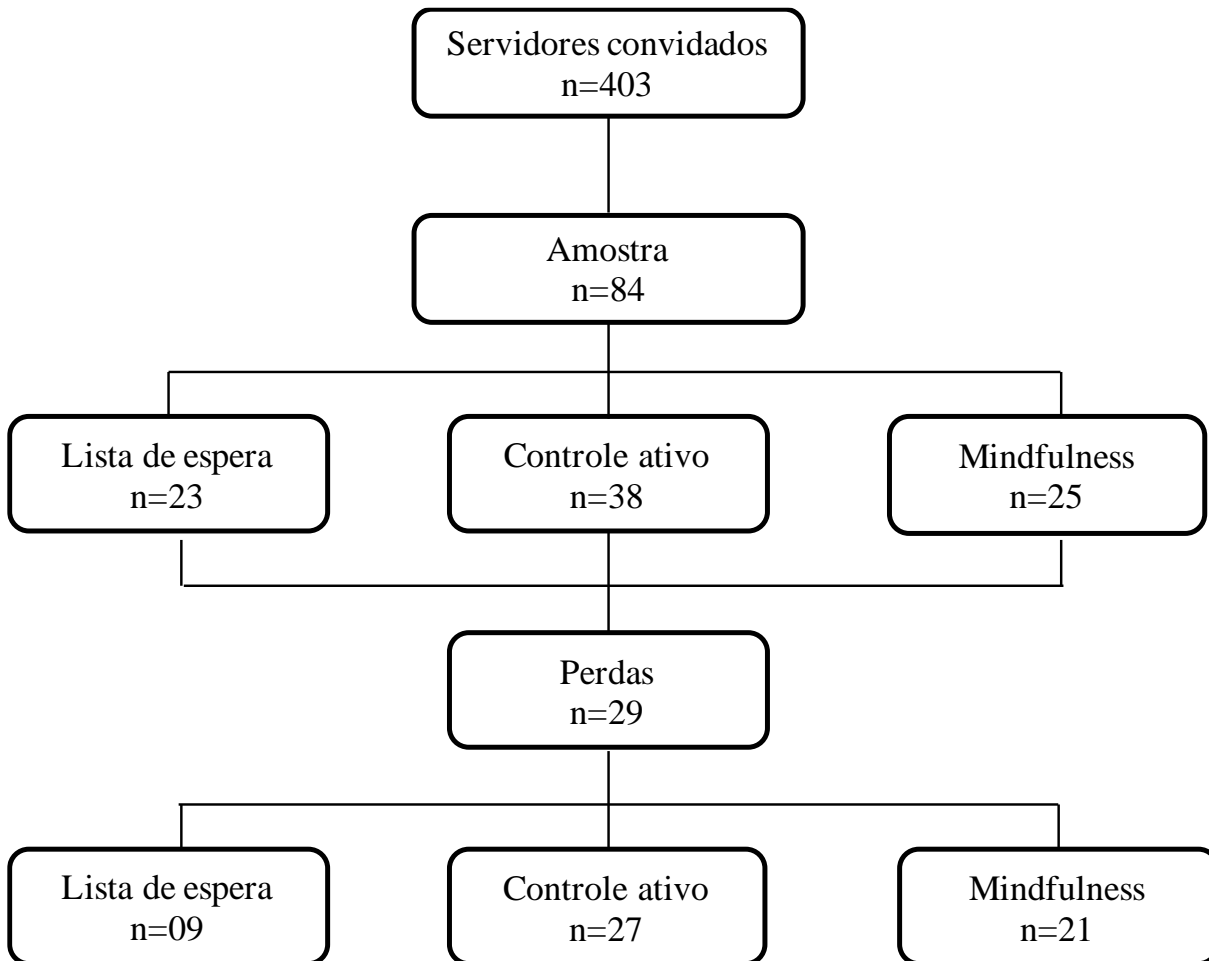
**Delineamento:** Estudo Quase-experimental.

**Desfecho:** Modificação dos escores de sintomas depressivos e sintomas psiquiátricos; modificação dos níveis excretados de aMT6s após o treinamento de mindfulness, comparados aos níveis anteriores.

**Fator:** Programa de treinamento de Mindfulness de 8 semanas *Mindfulness for Stress*, da Breathworks Foundation/ UK.

**Amostragem:** A amostra foi composta por profissionais da saúde que trabalham na atenção básica, recrutados voluntariamente junto às diversas Estratégias de Saúde da Família (ESF) e Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Município de Porto Alegre – RS. Primeiramente foi contatado a gerência da rede básica de saúde do município, que autorizou recrutamento na região leste-nordeste, posteriormente ampliada para região sul-centro sul e região norte-eixo Baltazar, sendo todo estudo realizado nos auditórios das gerências regionais. Os profissionais que manifestaram interesse foram divididos em grupos conforme conveniência de horários, sendo alocados por blocos sequencialmente para lista de espera, controle ativo e intervenção de Mindfulness. Foram convidados todos os profissionais que trabalham na rede básica, como agentes de saúde, técnicos, enfermeiros, médicos, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e fonoaudiólogos, tendo sido solicitado ao coordenador de cada unidade

de saúde que repassasse o convite em reunião ordinária da equipe. O diagrama de fluxo abaixo representa o número de participantes nas fases de recrutamento e de execução do estudo:



**Critérios de Inclusão:** Voluntários adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, com disponibilidade de tempo para participar dos grupos.

**Critérios de Exclusão:** Praticantes de mindfulness, meditação, ioga ou similares no último ano, presença de doenças clínicas não controladas ou de maior gravidade, tais como câncer, esquizofrenia, epilepsia, doenças psiquiátricas de base, dependência ou uso abusivo de álcool, ou outras drogas, exceto tabaco, estar em tratamento agudo por problemas psicológicos ou psiquiátricos.

**Protocolo de Mindfulness:** a intervenção foi desenvolvida em oito encontros semanais, com cerca de duas horas a duas horas e meia de duração, em grupos de

cinco a quinze participantes idealmente. Cada encontro tem um roteiro de atividades, compostas de vivências relativas à percepção das características e efeitos da atenção ao momento presente, componentes de psicoeducação relativos à stress, fatores que podem aumentá-lo ou suavizá-lo, e de como se relacionar com eventos externos e internos que produzem stress, como pensamentos.

Em cada dia foram apresentadas práticas distintas, que constituem tarefa de casa para os participantes, de pelo menos 20 min de prática diária. Para tal, foram fornecidos áudios para prática guiada e diários das práticas para relato em casa e discussão nos grupos.

Os temas e vivências de cada encontro são:

1. “Àquilo ao que resistimos persiste”: o estresse pode ser exacerbado pela manutenção da atenção na experiência desagradável, levando à persistência dela no campo de consciência, associado a seus efeitos nas sensações físicas e emoções. São realizadas as práticas da uva passa e do escaneamento corporal.

2. “Voltando-se para os sentidos”: o uso do pensamento racional/analítico pode ser eficaz para a resolução de problemas objetivos, porém quando se trata de estados internos, como pensamentos, emoções ou sensações físicas o efeito desse modo de “resolução de problemas” pode perpetuar o estado que visa resolver. O direcionamento da atenção para as percepções dos cinco sentidos no momento presente pode permitir a desarticulação do círculo vicioso que mantém o desconforto, através de práticas como da atenção ancorada na respiração.

3. “Um real por seus pensamentos”: uma relação diferente com o conteúdo dos pensamentos é proposta, tendo por premissa de que pensamentos não são fatos. São apresentadas práticas com objetivo de observar de maneira não reativa o conteúdo mental, utilizando-se de âncoras como as percepções corporais ou de estímulos externos, como os sons, ou através de movimentos, como caminhada com atenção plena. Essas práticas têm por objetivo resgatar de pensamentos de conteúdo ruminativo ou antecipatório, que costumam ser fonte de desconforto, podendo levar a sintomas depressivos ou ansiosos.

4. “Quando nossos gatilhos são pressionados”: a percepção de maneira não reativa dos elementos desconfortáveis ou indesejados tem por objetivo diminuir o sofrimento produzido pela aversão aos componentes que estão presentes no momento e que produzem desconforto, pelo motivo de que o sofrimento pode ter componentes relativos à realidade externa e componentes produzidos pela mente

como uma reação a ela. São realizadas práticas de movimentos gentis e suaves com atenção plena e observação dos desconfortos com abertura e gentileza.

5. “O prazer das pequenas coisas”: partindo da abertura perceptual introduzida no encontro da semana prévia, é cultivada a percepção dos elementos confortáveis ou prazerosos que possam estar presentes no momento. Novamente são realizados movimentos com atenção plena e a prática de abertura para as sensações prazerosas.

6. “A importância da gentileza nas percepções”: é apresentado o efeito da gentileza na disposição para as ações do cotidiano, bem como seu efeito na percepção de autoeficácia. A prática da autogentileza é apresentada, em conjunto com os movimentos com atenção plena.

7. “Enquanto isso, o mundo continua”: são experimentados os efeitos do desenvolvimento de uma atitude mais amável para com os outros, através da prática da compaixão.

8. “Permita que a vida viva através de você”: são discutidas formas de manter as práticas presentes no cotidiano, tendo por pressuposto que os efeitos do programa somente são mantidos na medida em que os participantes seguem realizando as práticas no seu dia a dia.

**Protocolo controle:** práticas de relaxamento e de visualizações derivadas de técnicas da terapia cognitivo comportamental, como a respiração abdominal, respiração em quadrado, relaxamento progressivo e visualização para relaxamento.

**Protocolo Lista de Espera:** participação em lista de espera, com a possibilidade de realizar o treinamento após o final do estudo.

**Coleta de Dados:** a coleta ocorreu antes e depois de completar as intervenções, sendo composta de questionários autoaplicáveis e da coleta de urina. Os dados clínicos foram coletados através de questionário sócio demográfico, Inventário de Depressão de Beck (BDI), Questionário de Auto-Relato (SRQ-20), Escala de Afeto Positivo e Afeto Negativo – Versão Reduzida (PANAS), Escala de Autocompaixão (SCS), e Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness (FFMQ). A coleta de urina ocorreu através de potes descartáveis que os participantes receberam nas avaliações anterior e posterior ao estudo, recebendo a instrução de coletar cada micção em um

pote diferente. No dia seguinte à coleta as amostras foram coletadas nas unidades de trabalho de cada participante e levadas ao laboratório para processamento.

### 4.3. ESTUDO 2

**Delineamento:** ensaio clínico.

**Fator:** secreção de melatonina e excreção de aMT6s antes e após o início do tratamento com antidepressivo serotoninérgico (fluoxetina).

**Desfecho:** resposta ao tratamento, determinada pela redução de 30% ou mais no escore da HAM-D em relação à avaliação inicial e remissão determinada como escore  $\leq 7$  na HAM-D.

**Amostragem:** as pacientes foram recrutadas através de meios de comunicação de massa, bem como através da página da internet do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo realizada uma triagem por telefone para avaliar se os critérios de exclusão não estavam presentes, sendo então agendada uma avaliação com psiquiatra. A seleção de pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior unipolar seguiu os critérios da DSM IV TR.

**Critérios de inclusão:** idade entre 35 e 45 anos, diagnóstico de episódio depressivo maior unipolar (SCID), HAM-D  $\geq 14$ , capacidade para compreender e responder as escalas, Mini Mental  $\geq 27$ .

**Critérios de exclusão:** tratamento atual com psicofármaco, corticóide, outros hormônios (exceto anticoncepcional oral) ou tratamento com estas substâncias nas 4 semanas anteriores ao ingresso no estudo; uso nas 4 semanas anteriores de fármacos com ação em receptores adrenérgicos e/ou dopaminérgicos; sintomas psicóticos; risco de suicídio; uso ou abuso de substâncias psicoativas (álcool: abuso ou dependência); transtorno de humor bipolar; ser trabalhador noturno ou cuidador noturno de familiar dependente; doenças que comprometem ou interferem no sono ou na disposição física e mental.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ARTIGO 1

Aceito no Journal of Clinical Psychology - Fator de Impacto: 2,33 – Qualis Capes Medicina II: B1

**Title:** Evaluation of Breathworks' Mindfulness for Stress 8-week course: effects on depressive symptoms, psychiatric symptoms, affects, self-compassion, and mindfulness facets in Brazilian health professionals

**Short title:** Breathworks Mindfulness for Stress

**Keywords:** meditation; occupational health; primary care; depressive symptoms; behavioral medicine.

**Authors:** Leandro Timm Pizutti<sup>1,2,\*</sup> (ORCID:0000-0002-4390-9201), Alicia Carissimi<sup>1,2</sup> (ORCID:0000-0002-6977-7171), Lucianne Jobim Valdivia<sup>2</sup> (ORCID:0000-0001-7650-7922), Carlos Augusto Vieira Ilgenfritz<sup>1</sup>, Juliana Jury Freitas<sup>1</sup>, Daniela Sopezki<sup>3</sup>, Marcelo Marcos Piva Demarzo<sup>3</sup> (ORCID:0000-0002-7447-1839), Maria Paz Hidalgo<sup>1,2,4</sup> (ORCID:0000-0002-7886-770X)

#### **Affiliations and addresses of the authors:**

<sup>1</sup>Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

**\*Corresponding author:** Laboratório de Cronobiologia e Sono do HCPA/UFRGS, Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Clínica, sala 21617, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, CEP 90035-003; Phone: +5551 3359-8849; electronic address: [leandropizutti@gmail.com](mailto:leandropizutti@gmail.com)

---



**Evaluation of Breathworks' Mindfulness for Stress 8-week course: effects on depressive symptoms, psychiatric symptoms, affects, self-compassion, and mindfulness facets in Brazilian health professionals**

**Abstract**

**Objectives:** this study was aimed to evaluate the effects of the Breathworks' Mindfulness for Stress 8-week course on depressive and psychiatric symptoms, and on positive and negative affects, compared with active control and wait list.

**Method:** 84 primary care health professionals enrolled in the study, in a quasi-experimental research design. The scales Beck Depression Inventory, Self-Reporting Questionnaire, Positive and Negative Affect Schedule, Self-Compassion Scale, and Five Facets of Mindfulness Questionnaire were applied before and after the interventions.

**Results:** depressive symptoms, psychiatric symptoms, and negative affects had a statistically significant decrease from prior to post intervention evaluations in Mindfulness for Stress group, and the levels of self-compassion and observe and non-reactivity dimensions of mindfulness improved after the intervention.

**Conclusions:** the Mindfulness for Stress program can be considered a feasible group intervention to improve the mental health of healthcare professionals.

## Introduction

Mindfulness meditation comes from the Buddhist tradition, and recently had secular versions developed for application as health promotion interventions. According to Bishop and colleagues (2004) mindfulness practice is defined as self-regulation of attention involving sustained attention, attention switching, and inhibition of secondary processing of the experience, adopting an orientation towards one's experiences that is characterized by curiosity, openness and acceptance. The mindfulness practice involves a direct experience of events in the body and the mind, including breath, bodily sensations, perceptions (e.g. sights and sounds), emotions and cognitions, instead of thought elaborations about the experience and its origins, implications and associations (Teasdale, Segal, & Williams, 1995). Another definition describes mindfulness as a state of alertness and lively awareness expressed in an active information processing sensible to the context (Kabat-Zinn, 2003; Langer & Moldoveanu, 2000), an inherent capacity of all humans that shows great variation in the extent to which is utilized between, and within, individuals (Brown & Ryan, 2003).

In the health care context mindfulness interventions are usually delivered in group settings, and earlier studies were focused in chronic pain treatment (Kabat-Zinn, 1982; Kabat-Zinn, Lipworth, & Burney, 1985). Several studies demonstrated improvement in other health outcomes, such as sleep (Ong et al., 2014; Black et al., 2015), immunity (Davidson et al., 2003; Black & Slavich, 2016), blood pressure (Curiati et al., 2005; Hughes et al., 2013), and pain (Cusens et al., 2010; Zeidan et al., 2015; Zeidan & Vago, 2016). The effects of mindfulness-based interventions on psychological and psychiatric symptoms are also noteworthy, with positive outcomes on stress (Shapiro, Schwartz, & Bonner, 1998; Taren et al., 2015), professional burnout symptoms (Cohen-Katz et al., 2004; Luken & Sammons, 2016), anxiety symptoms (Kabat-Zinn et al., 1992; Hoge et al., 2017), depressive symptoms (Sephton et al., 2007; Strauss et al., 2014), and prevention of depressive relapse or recurrence (Kuyken et al., 2015).

Mindfulness training decreases cognitive and emotional reactivity (Shapiro et al., 2005), increases self-kindness, an adaptive emotion regulation strategy which is part of the multidimensional construct called Self-compassion, and decreases rumination, a source of psychological distress (Boyle et al., 2017). Self-compassion is associated with lower depressive symptoms (MacBeth & Gumley, 2012), and according to Neff (2003a), it has three components: Self-kindness which entails being

warm and understanding towards oneself when experiencing suffering, failure or feeling inadequate rather than being self-critical; Shared Humanity which is to notice what is common between one's own experiences and other people's experience rather than focusing on differences; and Mindfulness which is to notice painful thoughts and feelings without overidentifying with them. Rumination can be defined as repetitive thoughts about the possible causes or conditions that leads to discomfort and has been found to be associated with a heightened vulnerability to experience major depressive episodes (Liu et al., 2017).

Workplace stress is high among healthcare professionals and is associated with increased risk of burnout (Rabatin et al., 2016; O'Dea et al., 2017), stress (Shanafelt et al., 2015), depressive symptoms and psychiatric symptoms (da Silva et al., 2016). This can occur for several reasons such as the emotional burden generated by contact with illness and suffering, the tension created between the needs of the health system users, the scarce resources available, and the growing demand to increase health care indicators even with a shortage of resources. In a population-based study conducted in the city of São Paulo, Brazil, the major depressive disorder prevalence was about 9.4% (Andrade et al., 2012), whereas another study conducted with primary care workers in São Paulo (da Silva et al., 2016) identified 36.3% of depressive symptoms prevalence and 16% of probable major depression prevalence indicating that occupational stressors could be harmful to the psychological health in this population. These symptoms may lead to absenteeism, reduced work capacity and reduced emotional competence and empathy in the health care (Krasner et al., 2009).

Aiming to reduce psychological symptoms and to help develop greater compassion for themselves, their coworkers, and their patients, Shapiro and colleagues (2005) offered to healthcare professionals the standard mindfulness-based stress reduction (MBSR) program with the addition of a "loving kindness" meditation. Those who underwent the program demonstrated a significant reduction in perceived stress and increase in self-compassion. Fortney and colleagues (2013) found results in the same direction with an abbreviated 3 days mindfulness-based intervention. Irving and colleagues reviewed several studies showing that mindfulness training can promote self-care and well-being, and could increase empathy in healthcare professionals (Irving, Dobkin, & Park, 2009) with similar results later being found by Lamothe and cols. (2016) in a systematic review of MBSR outcomes. Burton and colleagues (2017) found a moderate effect on health professionals stress levels in a

systematic review and meta-analysis indicating that through reducing staff stress, mindfulness-based interventions could also benefit patients and healthcare users. Compassionate behavior, which can be described as empathizing and engaging with patient needs, is an important skill in healthcare, and may be developed through practices that enhance self-compassion in health professionals (Gustin & Wagner, 2013; Raab, 2014).

The Mindfulness for Stress program (MfS) was developed based on the Mindfulness-Based Pain Management program (MBPM) (Burch, 2008), which has shared elements with MBSR, such as a class structure that includes psychoeducation, formal meditation and movement practices, teacher-led discussion and inquiry, and daily home practices and exercises. Breathworks is sensitive to the concerns of teaching mindfulness outside the original ethical framework in which it was developed, developing its mindfulness programs within the Buddhist foundation of “loving kindness”. The MBPM program has presented effects on well-being measures in patients with chronic pain, with large effects on pain acceptance, and a trend towards increased awareness of pleasant affects, providing further support for the role of acceptance and awareness in mindfulness effects (Cusens et al., 2010).

The MfS course structure is called “the 6-step process”, which is a progressive model of awareness development and cultivation of qualities such as curiosity, acceptance, compassion, shared humanity, empathic joy, perspective, and equanimity (as described in Table 1). MfS, as well as MBSR, invites participants to explore all the experiences with a sense of gentleness and acceptance towards them, and to use the breath to soften tension, resistance or suffering related to what is noticed during the practice, and to include the loving kindness practices aiming the development of self-compassion and compassion for other people. MfS has an addition over MBSR which is the presence of specific group dynamics and meditations to reinforce the sense of connection and shared humanity with all persons, and also differs from MBSR in the typical number of group participants (usually 4-15 participants in MfS against 15-40 participants in MBSR), and in the total course time, as MBSR has an “all-day” class (a silent retreat day) between the 6th and 7th sessions on a weekend day as part of its curriculum.

Self-compassion and compassion towards others can help reduce isolation and support deeper connection to the common human experience of suffering and compassion (Hennessey, 2016). The contribution of compassion and self-compassion

to reduce stress and psychological symptoms was extensively addressed by Buddhist psychology and recently received contributions in secular psychology (Neff, 2003a; Gilbert, 2010). Recently a meta-analysis linked higher levels of compassion and self-compassion to lower levels of stress and psychopathology (MacBeth & Gumley, 2012).

### **Rationale for Breathworks Mindfulness for Stress 8-week program among health professionals**

There are reasons to hypothesize that MfS 8-week program may be helpful for healthcare professionals. First, healthcare professionals are at a higher risk to develop depressive symptoms and psychiatric symptoms than the general population (Mata et al. 2015, da Silva et al., 2016), and some mindfulness-based interventions had demonstrated beneficial effects on emotional health for this population (Shapiro, 2005; Asuero et al., 2014; Auserón et al., 2017). Secondly, MfS has the aim to increase positive attitudes like self-compassion, foster experiential acceptance, decrease rumination, and cognitive and emotional reactivity, mechanisms considered to be responsible for decreasing depressive symptoms and psychiatric symptoms. And thirdly, to promote self-compassion in healthcare professionals which can improve compassionate behaviors when they are caring of others (Gustin & Wagner, 2013).

The purpose of the current study was to investigate the effects of MfS on depressive symptoms, psychiatric symptoms, and positive and negative affects, measured by self-reported questionnaires, compared with the effects of an active control intervention based on relaxation techniques and a wait list group. The main hypotheses of the study were that MfS would (a) decrease depressive symptoms and psychiatric symptoms, (b) increase positive affects, and (c) decrease negative affects. We also hypothesized that the MfS intervention would have positive benefits of (a) increasing self-compassion and (b) increasing the five dimensions of mindfulness. This is the first published study examining the effects of MfS program.

### **Methods and Materials**

This study was performed in Porto Alegre, southern Brazil. The protocol was approved by the institutional ethics committee (approval number: 14-0192 GPPG/HCPA), the procedures followed the Helsinki Declaration of 1975, and all participants provided informed consent.

### *Participants*

Participants of the study were healthcare professionals from the primary healthcare system (e.g., physicians, nurses, nursing technicians, social workers, dentists, nutritionists, speech therapists, psychologists, and community health agents) in Porto Alegre. Recruitment consisted of posting flyers around the primary care health units and sending out e-mails describing the free stress management program for healthcare professionals. The flyers and e-mails explained that the intention of the program was to reduce stress, decrease depressive symptoms (DS) and psychiatric symptoms (PS), and increase overall well-being. Inclusion criteria included being a current healthcare professional and aged 18 to 65 years. Exclusion criteria included having a systematic personal practice of meditation in the previous year, being shift workers, having severe psychiatric comorbidity, being pregnant, and having alcohol or drug abuse. Severe psychiatric comorbidity is defined as a disease that requires lifelong treatment because of social or work incapacity risk such as schizophrenia or bipolar disorder. The information regarding the inclusion and exclusion criteria was collected through self-report by email.

A total of 84 health professionals enrolled in the study, and after giving the informed consent participants who met the enrollment criteria completed the baseline evaluation (pre-intervention). The participants were divided into 3 groups: wait list (WL), active control (AC) and MfS group. The allocation to each group was according to the day of first evaluation: the first group allocated to MfS, the second to WL, the third to AC, and the next group to MfS again. This quasi-experimental design was chosen to include participants that came from the same health units in the same intervention groups.

The mean age was 41.6 years old (SD=10.6), ranging from 22 to 64 years old, and 95.2% were female. Dropout was defined as the absence in the post-intervention evaluation in the WL group, or non-participation in at least 3 of the 4 meetings of the AC group or non-participation in at least 5 of the 8 meetings of the MfS group, and according to these criteria 66.3% of the participants completed the study. We assessed the patients' pre-intervention scores, before starting the groups, and the post-intervention scores, after the end of the groups, which lasted 8 weeks.

### *Interventions*

In the WL groups participants were assessed two times, at baseline and after 8-weeks, with the same time interval that AC and MfS groups were assessed, and no other intervention was conducted.

In the AC groups participants attended 4 bi-weekly group sessions. Each session lasting 2 hours. In these sessions they were guided through relaxation exercises usually delivered in Cognitive Behavioral Therapy (CBT) (such as deep breathing, diaphragmatic breathing, square breathing, progressive muscle relaxation, stretching, and creative visualization) with an intentional focus to relaxing during the practices. The objective of these practices was to release bodily tension, leading to a decreased arousal state known as relaxation response (Benson, Greenwood & Klemchuck, 1975) that usually contributes to reduce stress and DS and PS. Participants were encouraged to practice the exercises as homework for about 20 minutes each day as well as every time they felt nervous or anxious. They did not receive audios or other material to support home practice.

In the MfS groups participants attended 8 weekly group meetings (each lasting 2 hours) in which they were guided through a progressive experiential exploration of mindfulness (Hennessey, 2016). Practices included body-scan, breath awareness, mindful movements, kindly awareness, and mindfulness in daily life. The body scan practice involves guiding awareness through each part of the body and noticing the presence of sensations without reacting to them (just noticing the tension of a muscle as opposed to trying to relax a tense muscle). This enabled contact with the actual sensations of the body, instead of thinking about these sensations. Breath awareness began with awareness of the experience of breathing without modifying the depth or the rhythm of the breath. Practices also included awareness of the sounds, emotions, body sensations, and thoughts (just noticing a thought as it arises as opposed to trying actively to change the thought), with the breath as an anchor to the attention. The mindful movements involved bringing awareness to physical activity, thus allowing movement of the body within the limits of its physical capability. This is taught by means of a comprehensive sequence of movements based on yoga and Tai Chi. "Kindly awareness" is a set of practices concerned with the development of four aspects: loving kindness, compassion, joy, and equanimity. In the loving kindness meditation there are five stages in which the individual brings a kindly attitude and intention to (1) a friend, (2) themselves, (3) someone neutral to the person's life, (4) someone with whom there is a somewhat difficult relationship and (5) all five persons together. Throughout each

stage, awareness of the commonality between human experiences of pushing away pain and searching for ease and happiness was guided. Mindfulness in daily life involves bringing awareness to ordinary, everyday life, including eating, sleeping, and habitual behavior. Participants were given homework composed of formal practices meditation to be performed twice a day (using 10 min audio-guided records) and informal practices like eating or walking mindfully, paying attention to pleasant experiences or staying for some time in nature daily.

### *Assessments*

We used Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961) to measure DS. The Brazilian Portuguese version (Gomes-Oliveira et al., 2012) of BDI is a 21-question-self-report questionnaire, each ranging from 0 to 3. Higher scores indicate more severe DS.

PS was assessed using Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) (World Health Organization, 1994). The Brazilian Portuguese version (Mari & Williams, 1986, Paraventi et al., 2015) of SRQ-20 is an instrument with 20 questions about common mental health symptoms and problems, also called neurotic symptoms, and the factors “Anxiety/Depression”, “Disability” and “Somatic symptoms” represented the latent structure of SRQ-20 in the validation study in Brazilian population.

Positive affect (PA) and negative affect (NA) were measured with the 20-item Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988). The Brazilian Portuguese version (Pires et al., 2013) of PANAS is divided into two 10-item scales that assess feelings of activeness, enthusiasm, and alertness (i.e., positive affect), and subjective distress and unpleasant engagement (i.e., negative affect).

Self-compassion (SC) was measured with the Brazilian Portuguese version (Souza & Hutz, 2016) of the SC Scale (SCS) (Neff, 2003b). After reversing the negative-worded items, a total score can be calculated with higher scores indicating greater SC. The SCS total score can range from 24 to 120.

Mindfulness was assessed with the Five Facets of Mindfulness Questionnaire (FFMQ) (Baer et al., 2008). The Brazilian Portuguese version of FFMQ (Barros et al., 2014) is a 39-item scale that measures five facets: observe (to attend to or to notice internal and external stimuli), describe (to notice or to label mentally these stimuli), act with awareness (to attend to current actions instead of to behave automatically), non-



judging (to refrain from evaluating sensations, cognitions, and emotions) and non-reactivity (to allow thoughts and feeling to come and go without reacting to them).

### *Statistical Analyses*

Data were expressed as means  $\pm$  standard error, and n (%). We used One Way ANOVA, Chi-Square test, and Kruskal Wallis test to compare demographic variables between WL, AC and MfS groups. We performed Generalized Estimating Equations (GEE) to compare DS, PS, PA, NA, SC, and FFMQ scores between WL, AC and MfS groups before and after the interventions, and all the statistical significance results (p) were expressed as multiple comparisons corrected p-value according to Bonferroni's correction.

We calculated the effect sizes comparing delta scores (pre-intervention scores minus post-intervention scores) of MfS group over WL group, and of MfS group over AC group using Hedges'g measure and its 95% confidence interval; of DS, PS, PA, NA, SC and mindfulness facets. PASW Statistics Version 18 was used for all statistical analyses (SPSS Inc. Chicago, IL). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### **Results**

Of the 23 participants allocated to WL group, only 39.1% of the participants completed the post-intervention evaluation (dropout rate of 60.9%). The baseline characteristics of the participants who continued in the research and the participants who dropped out were compared and they had no differences in socio-demographic characteristics, DS, PS, PA, NA, SC and mindfulness facets (using chi-square test and Mann-Whitney test). In AC group 27 of 38 participants completed the intervention and participated in post-intervention evaluation (dropout rate of 28.9%), and in the MfS group 21 of 25 participants completed the intervention and participated in post-intervention evaluation (dropout rate of 16.0%).

Comparisons of demographic characteristics for age, sex, work, income (in US Dollars) and education level, are presented in Table 2. The groups were similar for age, hours of work during a week, and educational levels, and MfS group presented a significantly higher income ( $\$1667 \pm 858$ ) than WL and AC groups ( $\$1242 \pm 1043$  and  $\$1130 \pm 687$  respectively). Most of the participants had postgraduate degrees. A 66.3% of the participants were married or cohabitating, 19.3% were single, 2.4% were widowed, 9.6% were divorced, and 2.4% others. The participants in our research were

currently active healthcare professionals (not in work license due to health problems, or being more specific, due to mental health problems), with a mean of  $11.87 \pm 8.58$  DS score and a mean of  $6.82 \pm 4.70$  PS score.

In the GEE model (Table 3), significant time x intervention interactions were found for the following variables: DS, PS, NA, SC, and mindfulness facets of observe and non-reactivity. The DS scores were significantly lower for AC (11.30 to 8.96  $p=0.015$ ) and MfS (11.64 to 2.71  $p<0.001$ ) groups at post-intervention compared with pre-intervention evaluation, as well as PS scores for AC (7.11 to 5.21  $p=0.001$ ) and MfS (6.44 to 1.80  $p<0.001$ ) groups. NA was lower (27.80 to 20.43  $p<0.001$ ) at post-intervention evaluation in MfS group, comparing to baseline scores. Scores of SC (78.32 to 92.45  $p=0.002$ ) and observe (27.48 to 30.86  $p=0.003$ ), non-judging (26.28 to 31.07  $p<0.001$ ) and non-reactivity (20.32 to 22.86  $p=0.008$ ) of mindfulness facets were significantly higher at MfS post-intervention evaluation comparing to baseline scores. The score of non-reactivity (20.04 to 15.11  $p=0.041$ ) was significantly lower at the post-intervention evaluation in the WL group in comparison to baseline scores.

Both AC and MfS interventions had statistically significant differences between baseline and post-interventions DS and PS scores. Compared to the WL group, individuals in the MfS group demonstrated greater decreases in DS and PS and greater increases in observe and non-reactivity scores (Table 4 and figure 1), with the effect sizes (Hedges'  $g$ ) of 0.80 (95%CI: 0.00, 1.61;  $p<0.01$ ) in DS scores; of 0.87 (95% CI: 0.06, 1.68  $p<0.01$ ) in PS scores; of 0.92 (95% CI: 0.10, 1.74;  $p=0.02$ ) in observe scores; and of 1.25 (95% CI: 0.40, 2.10;  $p<0.01$ ) in non-reactivity scores. Compared to the AC intervention, the MfS intervention presented a greater decrease in DS, PS and NA scores, and greater increase of SC and non-judging scores (Table 4 and figure 1), with the effect sizes (Hedges'  $g$ ) of 0.82 (95%CI: 0.22, 1.41;  $p=0.01$ ) in DS scores; of 0.67 (95% CI: 0.08, 1.26  $p=0.02$ ) in PS scores; of 0.63 (95% CI: 0.05, 1.21;  $p=0.03$ ) in NA scores; of 0.74 (95% CI: 0.16, 1.32;  $p=0.01$ ) in SC scores; and of 0.63 (95% CI: 0.05, 1.20;  $p=0.03$ ) in non-judging scores; and of 0.49 (95% CI: -0.09, 1.07;  $p<0.01$ ) in non-reactivity scores.

## Discussion

We hypothesized that MfS would decrease DS and PS, increase PA, and decrease NA, and we also hypothesized that the MfS intervention would increase SC and the five facets of mindfulness in health professionals. The levels of DS, PS, and

NA presented a statistically significant decrease in MfS group when comparing the scores before and after the intervention. The levels of DS and PS also had a statistically significant decrease in the AC group, however, the MfS group presented a strong effect size in DS ( $g=0.82$ ) and a moderate effect size in PS ( $g=0.67$ ) when compared to the AC group post-intervention scores, and a strong effect size in DS ( $g=0.80$ ) and in PS ( $g=0.82$ ) when compared to the WL group post-intervention scores. The levels of SC, and the facets of mindfulness observe, non-judging and non-reactivity raised in the MfS group, but not in AC and WL groups, and this traits modification could be associated to the stronger reduction in DS, PS and NA observed in MfS group.

The MfS intervention invited participants to observe events with a moment-by-moment awareness without judgement and encouraged them to be aware of reactive thoughts to these perceptions with emotions and physical sensations related to them. Using this kind of awareness, the participant can choose to continue the conversation with those thoughts or to disengage from them (using the breath as an anchor for the attention, for example). These practices can help in the reduction of past events rumination or in the anticipation of future ones, both sources of NA and of DS and PS (Alleva et al., 2014; Boyle et al., 2017; Gu et al., 2015).

The reduction in NA shown in the MfS group, has been related to decrease in DS and PS (Desrosiers et al., 2013). In the MfS intervention the participants learned that a set of immediate thoughts, emotions, and physical sensations emerges as a result of any experiences (described as primary experiences). However, that primary experience could trigger a variety of associative processes as labeling the experience, judging it, remembering something similar and its consequences, analyzing causes, and much more possible thoughts about the experience, also known as thoughts proliferation, with their corresponding emotions and physical reactions, which can be a source of significant discomfort or suffering (described as secondary experience). The cultivation of experiential acceptance, an attitude of observation without over-engagement (e.g., rumination and entanglement) and under-engagement (e.g., avoidance) to the continuous unfolding internal or external experiences, decreases secondary experiences and may therefore be associated with better emotion regulation abilities, leading to better psychological adjustment to the experiences. According to Shallcross and colleagues, acceptance could be considered as an

adaptive coping mechanism that buffers individuals from developing elevated levels of depressive symptoms in the face of life stress. (Shallcross et al, 2010).

The meditation practices and the group activities in the MfS program, since the beginning, are permeated with a self-compassionate attitude invitation. In addition, it has specific practices to develop experiential acceptance, perception and observation of the pleasurable elements of the present experience, self-compassion and compassion for others, and connection with other people (shared humanity). Differently from WL and AC groups, in the MfS group the scores of SC increased after the intervention, and several studies found significant inverse associations between SC and anxiety, depression, and several other negative emotions (Diedrich et al., 2014; Neff, 2003a; Van Dam et al., 2011). Cultivation of SC by health professionals can support awareness of their own limitations and help deal with their reactions in a way that also allows them to be more connected to patients by their shared humanity (Gustin & Wagner, 2013).

Scores of the mindfulness facets observe, non-judging and non-reactivity were significantly higher at post-intervention evaluation in MfS group comparing to baseline scores, suggesting that these skills were enhanced with the participation in MfS program. In contact with patients, awareness of thoughts, emotions and physical sensations can work both as an empathic compass that helps to better understand what they are experiencing, and as a useful resource for guiding self-care actions throughout their work as a healthcare professional. The construct of experiential acceptance includes the facets of non-judging and non-reactivity measured, and may be associated with the decrease in DS, PS, and in NA seen as an outcome after participation in MfS program. In the WL group, we identified a reduction in the score of non-reactivity at the post-intervention evaluation with no other modification in SC and in others mindfulness facets. This reduction may represent a modification in the self-perception elicited by participating in the study procedures, unrelated to any of the major outcomes, e.g., DS, PS, PA, and NA. Although the objective of the scale is the detection of mindfulness traits, it is possible that some state-dependent change may modify its self-assessment.

A limitation of our study is the quasi-experimental design chosen to include participants who came from the same health units in the same intervention groups. This choice was necessary to reduce the impact on healthcare delivery since the procedures were performed during the period in which the professionals would be

working. The AC intervention was delivered in only four meetings in order to reduce the time participants were away from their professional activities, and this represents lower doses of treatment, which could have reduced the AC intervention effect. To control this effect the participants received instructions to perform the exercises in a daily base, and the AC's homework practices were discussed within the group at each meeting with the aim to stimulate its occurrences. We had a high rate of drop-out in WL group, however, there was no difference between participants that stayed in the research with those who dropped out in socio-demographic characteristics, DS, PS, PA, NA, SC and mindfulness facets. Therefore, studies using longitudinal and randomized controlled designs comparing MfS with golden standard treatments are recommended to support the evidence described in our study, and mediation analysis are required to assess the extent to which SC and mindfulness facets mediates the beneficial outcomes in DS, PS and NA described in the MfS intervention.

Mindfulness-based interventions could represent an important step in the field of promoting health with favorable cost-effectiveness (Knight et al., 2015) and favorable impact on depressive and psychiatric symptoms (Gu et al., 2015). The MfS program demonstrated significant improvement in depressive and psychiatric symptoms in our sample of healthcare professionals, as well as decreased negative affects, and is a feasible way to address professional burden and to improve well-being and compassion. Self-compassion which strongly increased in the MfS groups after the intervention but not in AC and WL groups, is associated with reduction in psychological distress (MacBeth & Gumley, 2012), and together with the ability to be sensitive, non-judgmental and respectful towards oneself contribute to a compassionate attitude towards others (Gustin & Wagner, 2013). This outcome is congruent with the MfS program aim of to foster a sense of compassion and equanimity in participants, bringing kindness as the main component of all meditations and practices, like the body scan, the breath awareness, and the mindful movements.

**Conflict of Interest:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Acknowledgements:**

The authors are grateful to Vânia Naomi Hirata for assistance with statistical analysis and to Shannon Phillips and Colin Duff for proofreading and language editing.

We are also immensely grateful to Vidyamala Burch, Gary Hennessey and Sona Fricker, founders of Breathworks Foundation and developers of the Mindfulness for Health and Mindfulness for Stress 8-Week Programs, a work that made possible to deliver such kind of health-promoting intervention.

## References

- Alleva, J., Roelofs, J., Voncken, M., Meevissen, Y., & Alberts, H. (2014). On the Relation Between Mindfulness and Depressive Symptoms: Rumination as a Possible Mediator. *Mindfulness*, *5*(1), 72–79. doi:10.1007/s12671-012-0153-y
- Andrade, L. H., Wang, Y.-P., Andreoni, S., Silveira, C. M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E. R., Nishimura, R., Anthony, J. C., Gattaz, W. F., Kessler, R. C., Viana, M. C. (2012). Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLOS ONE*, *7*(2), e31879. doi:10.1371/journal.pone.0031879
- Asuero, A. M., Queraltó, J. M., Pujol-Ribera, E., Berenguera, A., Rodriguez-Blanco, T., & Epstein, R. M. (2014). Effectiveness of a mindfulness education program in primary health care professionals: a pragmatic controlled trial. *The Journal of Continuing Education in the Health Professions*, *34*(1), 4–12. doi:10.1002/chp.21211
- Auserón, G. A., Viscarret, M. R. E., Goñi, C. F., Rubio, V. G., Pascual, P. P., & de Galdeano, E. S. M. G. (2017). Evaluation of the effectiveness of a Mindfulness and Self-Compassion program to reduce stress and prevent burnout in Primary Care health professionals. *Atencion Primaria*. doi:10.1016/j.aprim.2017.03.009
- Baer, R. A., Smith, G. T., Lykins, E., Button, D., Krietemeyer, J., Sauer, S., Walsh, E., Duggan, D., Williams, J. M. G. (2008). Construct validity of the five facet mindfulness questionnaire in meditating and nonmeditating samples. *Assessment*, *15*(3), 329–342. doi:10.1177/1073191107313003
- Barros, V. V. de, Kozasa, E. H., Souza, I. C. W. de, & Ronzani, T. M. (2014). Validity evidence of the brazilian version of the five facet mindfulness questionnaire (FFMQ). *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, *30*(3), 317–327. doi:10.1590/S0102-37722014000300009

- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Benson, H., Greenwood, M. M., Klemchuck, H. (1975). The relaxation response: psychophysiologic aspects and clinical applications. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 6, 87-98. doi:10.2190/376W-E4MT-QM6Q-H0UM
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., Segal, Z. V., Abbey, S., Speca, M., Velting, D., Devins, G. (2004). Mindfulness: A Proposed Operational Definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(3), 230–241. doi:10.1093/clipsy.bph077
- Black, D. S., O'Reilly, G. A., Olmstead, R., Breen, E. C., & Irwin, M. R. (2015). Mindfulness meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 175(4), 494–501. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8081
- Black, D. S., & Slavich, G. M. (2016). Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1373(1), 13–24. doi:10.1111/nyas.12998
- Boyle, C. C., Stanton, A. L., Ganz, P. A., Crespi, C. M., & Bower, J. E. (2017). Improvements in emotion regulation following mindfulness meditation: Effects on depressive symptoms and perceived stress in younger breast cancer survivors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 85(4), 397–402. doi:10.1037/ccp0000186
- Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2003). The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(4), 822–848.
- Burch, V. (2008). *Living Well With Pain And Illness: Using mindfulness to free yourself from suffering: The Mindful Way to Free Yourself from Suffering*. Piatkus Books, London.
- Burton, A., Burgess, C., Dean, S., Koutsopoulou, G. Z., & Hugh-Jones, S. (2017). How Effective are Mindfulness-Based Interventions for Reducing Stress Among Healthcare Professionals? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 33(1), 3–13. doi:10.1002/smi.2673

- Cohen-Katz, J., Wiley, S. D., Capuano, T., Baker, D. M., & Shapiro, S. (2004). The effects of mindfulness-based stress reduction on nurse stress and burnout: a quantitative and qualitative study. *Holistic Nursing Practice, 18*(6), 302–308.
- Curiati, J. A., Bocchi, E., Freire, J. O., Arantes, A. C., Braga, M., Garcia, Y., Guimarães, G., Fo, W. J. (2005). Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.), 11*(3), 465–472. doi:10.1089/acm.2005.11.465
- Cusens, B., Duggan, G. B., Thorne, K., & Burch, V. (2010). Evaluation of the breathworks mindfulness-based pain management programme: effects on well-being and multiple measures of mindfulness. *Clinical Psychology & Psychotherapy, 17*(1), 63–78. doi:10.1002/cpp.653
- da Silva, A. T. C., Lopes, C. de S., Susser, E., & Menezes, P. R. (2016). Work-Related Depression in Primary Care Teams in Brazil. *American Journal of Public Health, 106*(11), 1990–1997. doi:10.2105/AJPH.2016.303342
- Davidson, R. J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S. F., Urbanowski, F., Harrington, A., Bonus K, Sheridan, J. F. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine, 65*(4), 564–570.
- Desrosiers, A., Vine, V., Klemanski, D. H., & Nolen-Hoeksema, S. (2013). Mindfulness and Emotion Regulation in Depression and Anxiety: Common and Distinct Mechanisms of Action. *Depression and Anxiety, 30*(7), 654–661. doi:10.1002/da.22124
- Diedrich, A., Grant, M., Hofmann, S. G., Hiller, W., & Berking, M. (2014). Self-compassion as an emotion regulation strategy in major depressive disorder. *Behaviour Research and Therapy, 58*, 43–51. doi:10.1016/j.brat.2014.05.006
- Fortney, L., Luchterhand, C., Zakletskaia, L., Zgierska, A., & Rakel, D. (2013). Abbreviated mindfulness intervention for job satisfaction, quality of life, and compassion in primary care clinicians: a pilot study. *Annals of Family Medicine, 11*(5), 412–420. doi:10.1370/afm.1511
- Gilbert, P. (2010). An introduction to compassion focused therapy in cognitive behavior therapy. *International Journal of Cognitive Therapy, 3*(2), 97–112.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression



- Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 34(4), 389–394.
- Gu, J., Strauss, C., Bond, R., & Cavanagh, K. (2015). How do mindfulness-based cognitive therapy and mindfulness-based stress reduction improve mental health and wellbeing? A systematic review and meta-analysis of mediation studies. *Clinical Psychology Review*, 37, 1–12. doi:10.1016/j.cpr.2015.01.006
- Gustin, L. W., Wagner, L. (2013). The butterfly effect of caring—clinical nursing teachers' understanding of self-compassion as a source to compassionate care. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 27, 175–183.
- Hennessey, G. (2016). *The Little Mindfulness Workbook*. Crimson Publishing, Bath.
- Hoge, E. A., Guidos, B. M., Mete, M., Bui, E., Pollack, M. H., Simon, N. M., & Dutton, M. A. (2017). Effects of mindfulness meditation on occupational functioning and health care utilization in individuals with anxiety. *Journal of Psychosomatic Research*, 95, 7–11. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.01.011
- Hughes, J. W., Fresco, D. M., Myerscough, R., van Dulmen, M. H. M., Carlson, L. E., & Josephson, R. (2013). Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension. *Psychosomatic Medicine*, 75(8), 721–728. doi:10.1097/PSY.0b013e3182a3e4e5
- Irving, J. A., Dobkin, P. L., & Park, J. (2009). Cultivating mindfulness in health care professionals: a review of empirical studies of mindfulness-based stress reduction (MBSR). *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 15(2), 61–66. doi:10.1016/j.ctcp.2009.01.002
- Kabat-Zinn, J., Lipworth, L., & Burney, R. (1985). The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 8(2), 163–190.
- Kabat-Zinn, J., Massion, A. O., Kristeller, J., Peterson, L. G., Fletcher, K. E., Pbert, L., Lenderking, W. R., Santorelli, S. F. (1992). Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 149(7), 936–943. doi:10.1176/ajp.149.7.936
- Kabat-Zinn, Jon. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 4(1), 33–47.

- Kabat-Zinn, Jon. (2003). Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10(2), 144–156. doi:10.1093/clipsy.bpg016
- Knight, R. W., Bean, J., Wilton, A. S., & Lin, E. (2015). Cost-Effectiveness of the Mindfulness-Based Stress Reduction Methodology. *Mindfulness*, 6(6), 1379–1386. doi:10.1007/s12671-015-0408-5
- Krasner, M. S., Epstein, R. M., Beckman, H., Suchman, A. L., Chapman, B., Mooney, C. J., & Quill, T. E. (2009). Association of an educational program in mindful communication with burnout, empathy, and attitudes among primary care physicians. *JAMA*, 302(12), 1284–1293. doi:10.1001/jama.2009.1384
- Kuyken, W., Hayes, R., Barrett, B., Byng, R., Dalgleish, T., Kessler, D., Lewis, G., Watkins, E., Morant, N., Taylor, R. S., Byford, S. (2015). The effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse/recurrence: results of a randomised controlled trial (the PREVENT study). *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 19(73), 1–124.
- Lamothe, M., Rondeau, É., Malboeuf-Hurtubise, C., Duval, M., & Sultan, S. (2016). Outcomes of MBSR or MBSR-based interventions in health care providers: A systematic review with a focus on empathy and emotional competencies. *Complementary Therapies in Medicine*, 24, 19–28. doi:10.1016/j.ctim.2015.11.001
- Langer, E. J., & Moldoveanu, M. (2000). The Construct of Mindfulness. *Journal of Social Issues*, 56(1), 1–9. doi:10.1111/0022-4537.00148
- Liu, Y., Yu, X., Yang, B., Zhang, F., Zou, W., Na, A., Zhao, X., Yin, G. (2017). Rumination mediates the relationship between overgeneral autobiographical memory and depression in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 17(1), 103. doi:10.1186/s12888-017-1264-8
- Luken, M., & Sammons, A. (2016). Systematic Review of Mindfulness Practice for Reducing Job Burnout. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 70(2), 7002250020p1-7002250020p10. doi:10.5014/ajot.2016.016956
- MacBeth, A., & Gumley, A. (2012). Exploring compassion: a meta-analysis of the association between self-compassion and psychopathology. *Clinical Psychology Review*, 32(6), 545–552. doi:10.1016/j.cpr.2012.06.003

- Mari, J.J., Williams, P. (1986). A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. *The British Journal of Psychiatry* 148:23-6.
- Mata DA, Ramos MA, Bansal N, et al. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms Among Resident Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(22):2373–2383. doi:10.1001/jama.2015.15845
- Neff, K. D. (2003a). Self-compassion: An alternative conceptualization of a healthy attitude toward oneself. *Self and Identity*, 2(2), 85–101.
- Neff, K. D. (2003b). The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*, 2(3), 223–250.
- O’Dea, B., O’Connor, P., Lydon, S., & Murphy, A. W. (2017). Prevalence of burnout among Irish general practitioners: a cross-sectional study. *Irish Journal of Medical Science*, 186(2), 447–453. doi:10.1007/s11845-016-1407-9
- Ong, J. C., Manber, R., Segal, Z., Xia, Y., Shapiro, S., & Wyatt, J. K. (2014). A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia. *Sleep*, 37(9), 1553–1563. doi:10.5665/sleep.4010
- Paraventi, F., Cogo-Moreira, H., Paula, C. S., & de Jesus Mari, J. (2015). Psychometric properties of the self-reporting questionnaire (SRQ-20): measurement invariance across women from Brazilian community settings. *Comprehensive Psychiatry*, 58, 213–220. doi:10.1016/j.comppsy.2014.11.020
- Pires, P., Filgueiras, A., Ribas, R., & Santana, C. (2013). Positive and negative affect schedule: psychometric properties for the Brazilian Portuguese version. *The Spanish Journal of Psychology*, 16, E58. doi:10.1017/sjp.2013.60
- Raab, K. (2014). Mindfulness, self-compassion, and empathy among health care professionals: a review of the literature. *Journal of Health Care Chaplaincy*, 20(3), 95–108. doi:10.1080/08854726.2014.913876
- Rabatin, J., Williams, E., Baier Manwell, L., Schwartz, M. D., Brown, R. L., & Linzer, M. (2016). Predictors and Outcomes of Burnout in Primary Care Physicians. *Journal of Primary Care & Community Health*, 7(1), 41–43. doi:10.1177/2150131915607799
- Sephton, S. E., Salmon, P., Weissbecker, I., Ulmer, C., Floyd, A., Hoover, K., & Studts, J. L. (2007). Mindfulness meditation alleviates depressive symptoms in women with fibromyalgia: results of a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, 57(1), 77–85. doi:10.1002/art.22478

- Shallcross, A. J., Troy, A. S., Boland, M., & Mauss, I. B. (2010). Let it be: Accepting negative emotional experiences predicts decreased negative affect and depressive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, *48*(9), 921–929. doi:10.1016/j.brat.2010.05.025
- Shanafelt, T. D., Hasan, O., Dyrbye, L. N., Sinsky, C., Satele, D., Sloan, J., & West, C. P. (2015). Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(12), 1600–1613. doi:10.1016/j.mayocp.2015.08.023
- Shapiro, S. L., Schwartz, G. E., & Bonner, G. (1998). Effects of mindfulness-based stress reduction on medical and premedical students. *Journal of Behavioral Medicine*, *21*(6), 581–599.
- Shapiro, Shauna L., Astin, J. A., Bishop, S. R., & Cordova, M. (2005). Mindfulness-Based Stress Reduction for Health Care Professionals: Results From a Randomized Trial. *International Journal of Stress Management*, *12*(2), 164–176. doi:10.1037/1072-5245.12.2.164
- Souza, L. K. de, & Hutz, C. S. (2016). Adaptation of the self-compassion scale for use in Brazil: evidences of construct validity. *Temas Em Psicologia*, *24*(1), 159–172. doi:10.9788/TP2016.1-11
- Strauss, C., Cavanagh, K., Oliver, A., & Pettman, D. (2014). Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PloS One*, *9*(4), e96110. doi:10.1371/journal.pone.0096110
- Taren, A. A., Gianaros, P. J., Greco, C. M., Lindsay, E. K., Fairgrieve, A., Brown, K. W., Rosen, R. K., Ferris, J. L., Julson, E., Marsland, A. L., Bursley, J. K., Ramsburg, J., Creswell, J. D. (2015). Mindfulness meditation training alters stress-related amygdala resting state functional connectivity: a randomized controlled trial. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(12), 1758–1768. doi:10.1093/scan/nsv066
- Teasdale, J. D., Segal, Z., & Williams, J. M. (1995). How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behaviour Research and Therapy*, *33*(1), 25–39.
- Van Dam, N. T., Sheppard, S. C., Forsyth, J. P., & Earleywine, M. (2011). Self-compassion is a better predictor than mindfulness of symptom severity and

- quality of life in mixed anxiety and depression. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(1), 123–130. doi:10.1016/j.janxdis.2010.08.011
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070.
- Williams, E.S., Skinner, A.C. (2003) Outcomes of physician job satisfaction: a narrative review, implications and directions for future research. *Health Care Manage Rev*; 28: 119–40.
- World Health Organization. (1994). A user's guide the Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20). Retrieved from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61113/1/WHO\\_MNH\\_PSF\\_94.8.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61113/1/WHO_MNH_PSF_94.8.pdf)
- Zeidan, F., Emerson, N. M., Farris, S. R., Ray, J. N., Jung, Y., McHaffie, J. G., & Coghill, R. C. (2015). Mindfulness Meditation-Based Pain Relief Employs Different Neural Mechanisms Than Placebo and Sham Mindfulness Meditation-Induced Analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 35(46), 15307–15325. doi:10.1523/JNEUROSCI.2542-15.2015
- Zeidan, F., & Vago, D. (2016). Mindfulness meditation–based pain relief: a mechanistic account. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1373(1), 114–127. doi:10.1111/nyas.13153

Table 1. Breathworks' Mindfulness for Stress (MfS) course structure (Hennessey, 2016):

Week	Key Elements	Session Practices	Step
<b>1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- What is Mindfulness?</li> <li>- Autopilot</li> <li>- Primary and secondary experience</li> <li>- Reacting and responding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raisin meditation</li> <li>- Body-scan</li> </ul>	1 – Awareness (Learning to become aware of our experience)
<b>2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doing and being modes of mind</li> <li>- Perceptual and conceptual modes of mind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Body-scan</li> <li>- Mindfulness of breathing</li> </ul>	
<b>3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meditation as movement</li> <li>- Thoughts are not (necessarily) facts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindful movements</li> <li>- 3-minute breathing space</li> <li>- Mindfulness of thoughts (open monitoring)</li> </ul>	
<b>4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Charged” thoughts</li> <li>- Accepting Difficult Experiences</li> <li>- The Paradox of Mindfulness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindfulness of breathing</li> <li>- Acceptance with kindness meditation</li> <li>- Mindful movements</li> </ul>	2 - Acceptance and Self-compassion (Approaching the unpleasant)
<b>5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativity Bias</li> <li>- Noticing the pleasures and positive experiences in our lives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Body-scan</li> <li>- Letting in the good</li> <li>- Mindful movements</li> </ul>	3 - The Treasure of Pleasure (Going to Pleasant Feelings)
<b>6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The 3 Major Emotion Systems</li> <li>- Kindness to Self</li> <li>- Self-kindness vs. self-criticism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mindful movement into mindfulness of breathing</li> <li>- “Kindness to self” meditation</li> </ul>	4 - Perspective and Equanimity (Expanding our consciousness to become “a bigger container)
<b>7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connecting with others</li> <li>- The Exhaustion Funnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Kindness to self and to a friend” meditation</li> <li>- “Kindness to others” meditation</li> </ul>	5 - Connection and shared humanity
<b>8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Course review</li> <li>- Looking to the future</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Body-scan with self-kindness</li> <li>- Following hands into the breath into kindness</li> </ul>	6 - Live with choice (Choose instead of reacting)

Table 2. Comparisons of demographic characteristics between wait list, active control and mindfulness groups

	wait list n=23	active control n=38	mindfulness n=25	all n=86	F or chi- square (p)
	mean(SD) or n(%)				
Age <sup>#</sup>	42.59±9.83	39.16±11.38	44.32±9.70	41.60±10.63	1.93 (0.152)
Sex female <sup>£</sup>	20 (90.9%)	36 (97.3%)	24 (96.0%)	80 (95.2%)	1.29 (0.525)
Hours of work during week <sup>§</sup>	40.86±8.09	39.89±3.85	39.16±8.38	39.91±6.62	0.55 (0.760)
Income (\$) <sup>§</sup>	1242±1043 <sup>a</sup>	1130±687 <sup>a</sup>	1667±858 <sup>b</sup>	1321±866	6.38 (0.041)
<i>Education Level<sup>£</sup></i>					
First grade	1 (4.5%)	1 (2.7%)	1 (4.0%)	3 (3.6%)	3.54 (0.739)
Second grade	9 (40.9%)	12 (32.4%)	5 (20.0%)	26 (31.0%)	
Graduation	3 (13.6%)	9 (24.3%)	5 (20.0%)	17 (20.2%)	
Post-Graduation	9 (40.9%)	15 (40.5%)	14 (56.0%)	38 (45.2%)	

Statistic tests: one way ANOVA<sup>#</sup>; chi-square<sup>£</sup>; independent-samples Kruskal-Wallis test<sup>§</sup>

Different letters (a, b) means statistically significant differences.

Table 3. Comparison of depressive symptoms, psychiatric symptoms, positive affects, negative affects, self-compassion, and mindfulness facets scores between pre and post-intervention times in wait list, active control and mindfulness groups

	wait list			active control			mindfulness			Group x time interaction	
	pre	post	p	pre	post	p	pre	post	p	Wald chi-square	p
Depressive symptoms	13.04±1.34	12.07±1.20	0.325	11.30±1.17	8.96±1.35	0.015	11.64±2.30	2.71±0.84	<0.001	9.266	0.010
Psychiatric symptoms	6.78±0.84	6.60±0.83	0.713	7.11±0.69	5.21±0.74	0.001	6.44±1.14	1.80±0.56	<0.001	14.488	0.001
Positive affects	28.96±1.29	30.45±2.78	0.594	28.97±1.16	29.81±1.27	0.446	30.80±1.17	33.44±1.64	0.086	0.921	0.631
Negative affects	29.96±2.42	30.31±2.09	0.861	27.54±1.43	25.30±1.62	0.071	27.80±1.63	20.43±1.22	<0.001	8.272	0.016
Self-compassion	76.22±4.84	77.85±3.65	0.666	77.84±2.88	77.95±3.14	0.970	78.32±3.62	92.45±4.25	0.002	6.648	0.036
<i>Mindfulness facets</i>											
Observe	25.35±1.29	22.30±2.19	0.166	26.57±1.38	27.11±1.23	0.615	27.48±1.08	30.86±1.13	0.003	7.750	0.021
Describe	26.48±1.42	25.17±2.04	0.454	26.73±1.04	27.45±1.23	0.378	27.12±1.37	27.97±1.51	0.628	1.176	0.555
Awareness	30.96±1.13	31.38±1.93	0.797	29.43±1.15	31.07±1.08	0.055	29.64±1.45	32.40±1.01	0.060	1.119	0.572



Non-judging	24.61±1.33	26.62±1.12	0.182	24.46±1.44	25.87±1.01	0.072	26.28±1.20	31.07±1.13	<0.001	4.595	0.101
Non-reactivity	20.04±2.20	15.11±1.04	0.041	18.78±0.84	18.73±0.83	0.953	20.32±1.03	22.86±0.96	0.008	9.891	0.007

Values expressed as means±standard error; df=2;

Pairwise comparisons between pre-intervention and post-intervention scores using Generalized Estimating Equations;

p values are expressed with Bonferroni correction;

Group x time interaction present the interaction between the 3 groups x 2 times of evaluation, using Generalized Estimating Equations.

Table 4. Comparison of post-intervention scores of depressive symptoms, psychiatric symptoms, positive affects, negative affects, self-compassion, and mindfulness dimensions between wait list and mindfulness groups and between active control and mindfulness groups

	wait list	mindfulness	CI 95% for difference	p	effect size [CI 95%]
Depressive symptoms	12.07±1.20	2.71±0.84	[-12.86, -5.84]	<0.001	0.80 [0.00, 1.61]
Psychiatric symptoms	6.60±0.83	1.80±0.56	[-7.20, -2.39]	<0.001	0.87 [0.06, 1.68]
Positive affects	30.45±2.78	33.44±1.64	[-4.73, 10.72]	1.000	0.07 [-0.72, 0.86]
Negative affects	30.31±2.09	20.43±1.22	[-15.67, -4.08]	<0.001	0.63 [-0.17, 1.43]
Self-compassion	77.85±3.65	92.45±4.25	[1.25, 28.05]	0.018	0.54 [-0.25, 1.34]
<i>Mindfulness facets</i>					
Observe	22.30±2.19	30.86±1.13	[2.66, 14.46]	0.002	0.92 [0.10, 1.74]
Describe	25.17±2.04	27.97±1.51	[-3.30, 8.88]	0.817	0.19 [-0.59, 0.98]
Awareness	31.38±1.93	32.40±1.01	[-4.20, 6.24]	1.000	0.31 [-0.48, 1.09]
Non-judging	26.62±1.12	31.07±1.13	[0.64, 8.26]	0.016	0.50 [-0.29, 1.29]
Non-reactivity	15.11±1.04	22.86±0.96	[4.35, 11.15]	<0.001	1.25 [0.40, 2.10]
	active control	mindfulness	CI 95% for difference	p	effect size [CI 95%]
Depressive symptoms	8.96±1.35	2.71±0.84	[-10.06, -2.43]	<0.001	0.82 [0.22, 1.41]
Psychiatric symptoms	5.21±0.74	1.80±0.56	[-5.63, -1.18]	0.001	0.67 [0.08, 1.26]
Positive affects	29.81±1.27	33.44±1.64	[-1.32, 8.60]	0.238	0.38 [-0.19, 0.96]
Negative affects	25.30±1.62	20.43±1.22	[-9.72, -0.02]	0.048	0.63 [0.05, 1.21]
Self-compassion	77.95±3.14	92.45±4.25	[1.90, 27.18]	0.018	0.74 [0.16, 1.32]
<i>Mindfulness facets</i>					

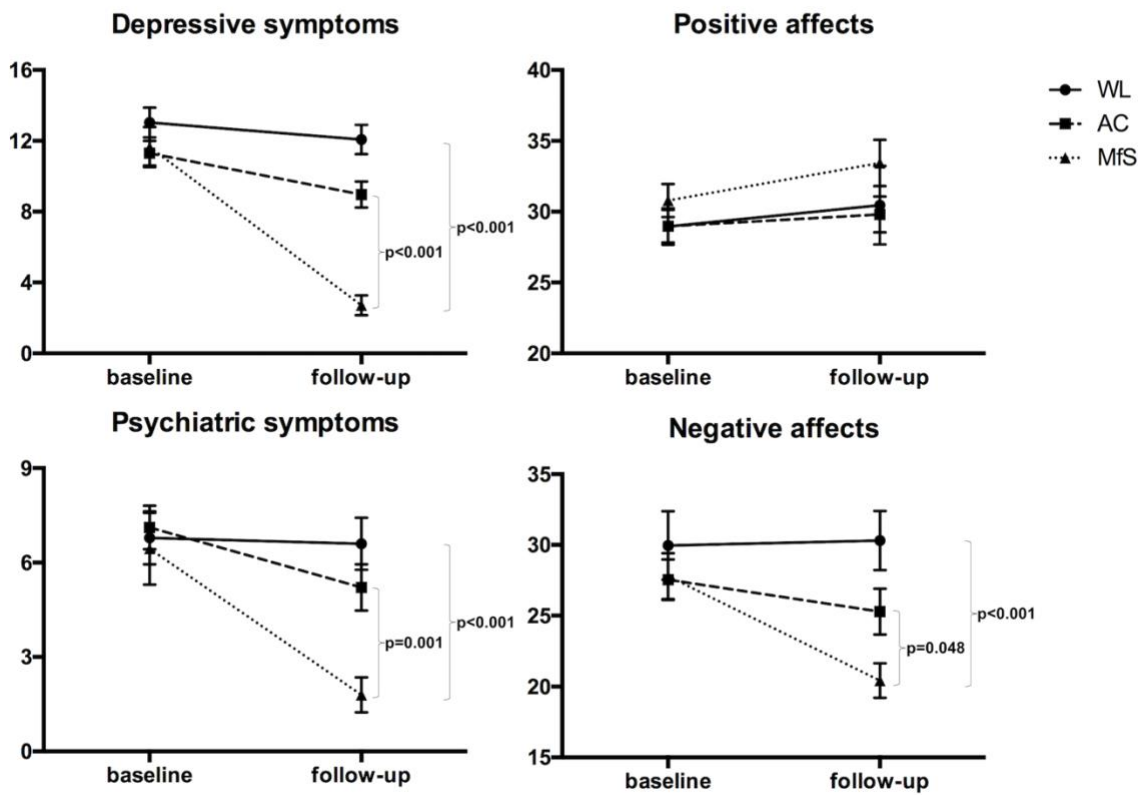
Observe	27.11±1.23	30.86±1.13	[-0.26, 7.74]	0.076	0.40 [-0.18, 0.97]
Describe	27.45±1.23	27.97±1.51	[-4.16, 5.19]	1.000	0.02 [-0.54, 0.58]
Awareness	31.07±1.08	32.40±1.01	[-2.21, 4.88]	1.000	0.20 [-0.37, 0.76]
Non-judging	25.87±1.01	31.07±1.13	[1.58, 8.82]	0.002	0.63 [0.05, 1.20]
Non-reactivity	18.73±0.83	22.86±0.96	[1.09, 7.17]	0.003	0.49 [-0.09, 1.07]

Values expressed as means±standard error.

Differences in pairwise comparisons using Generalized Estimating Equations with Bonferroni correction for multiple comparisons between active control and mindfulness groups post-intervention scores.

Effect size between delta scores (post-intervention scores-pre-intervention scores) of wait list x mindfulness and active control x mindfulness, calculated using Hedges' g and presented as g[C195].

Figure 1



Pre and post-intervention scores of Depressive Symptoms, Psychiatric Symptoms, Positive Affects and Negative Affects, with the pairwise comparison between wait list with mindfulness for stress post-intervention scores and between active control scores with mindfulness for stress post-intervention scores using Generalized Estimating Equations with Bonferroni correction.



Leandro Timm Pizutti &lt;leandropizutti@gmail.com&gt;

---

**Journal of Clinical Psychology - Decision on Manuscript ID JCLP-17-0375.R3**


---

**Editorial Office** <onbehalf@manuscriptcentral.com>

27 de dezembro de 2018 15:51

Responder a: JCLPjournal@wiley.com

Para: leandropizutti@gmail.com

Cc: cheavens.1@osu.edu

27-Dec-2018

Dear Dr Pizutti:

Following the recommendation of the Associate Editor, Dr. Cheavens, who managed this submission (see letter below), it is a pleasure to accept your manuscript entitled "Evaluation of Breathworks' Mindfulness for Stress 8-week course: effects on depressive symptoms, psychiatric symptoms, affects, self-compassion, and mindfulness facets in Brazilian health professionals" in its current form for publication in the Journal of Clinical Psychology.

Shortly after your accepted manuscript is delivered to Wiley, you will receive an email prompting you to complete the copyright transfer process online via Wiley's Author Services website (<http://authorservices.wiley.com>).

Please attend carefully to the proofed copy when you receive it. Please edit it carefully. The contact author assumes much of the responsibility for the quality of the final copy, including spelling, word usage, proper citations and the accuracy of data in the text and tables. Please carefully review the proof copy and respond to the publisher in a timely manner with edits and corrections.

Thank you for your fine contribution and completing this last step towards publication.

Sincerely,

Dr Timothy Elliott  
 Editor-in-Chief, Journal of Clinical Psychology  
[jclp@tamu.edu](mailto:jclp@tamu.edu)

-----

I have reviewed the revised manuscript and responses to the reviews for "Evaluation of Breathworks' Mindfulness for Stress 8-week course: Effects on depression symptoms, psychiatric symptoms, affect, self-compassion, and mindfulness facets in Brazilian health professionals." Given that the suggested revisions in the last round of reviews were mainly focused on wording and limiting over-stated conclusions, I don't believe that another round of reviews is required in order to make a decision on this submission. Both of the initial reviewers were quite positive about the potential contribution made with this manuscript. I appreciate the willingness of the authors to make the suggested changes and to maintain working with us through the process of revising. I look forward to seeing the paper published in the Journal of Clinical Psychology.

Thank you for your efforts and for submitting your work to the Journal of Clinical Psychology,

Jennifer S. Cheavens, Ph.D.  
 Associate Editor

Wiley offers authors the option to make their article available to non-subscribers on Wiley Online Library through their OnlineOpen service. This service is also suitable for authors whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see [http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen\\_Terms](http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms). Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at:

## 5.2. ARTIGO 2

Submetido à Revista Brasileira de Psiquiatria como Brief Communication - Fator de Impacto: 2,049 – Qualis Capes Medicina II: B1

### **Breathworks Mindfulness for Stress 8-Week program and Melatoninerpic System: a Pilot Study**

**Authors:** Leandro Timm Pizutti<sup>1,2,\*</sup>, Alicia Carissimi<sup>1,2</sup>, Carlos Augusto Vieira Ilgenfritz<sup>1</sup>, Juliana Jury Freitas<sup>1</sup>, Daniela da Silva Sopezki<sup>3</sup>, Marcelo Marcos Piva Demarzo<sup>3</sup>, Regina P. Markus<sup>4</sup>, Maria Paz Hidalgo<sup>1,2,5</sup>

#### **Affiliations and addresses of the authors:**

<sup>1</sup>Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

<sup>4</sup>Laboratório de Cronofarmacologia, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociência, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>5</sup>Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

**\*Corresponding author:** Laboratório de Cronobiologia e Sono do HCPA/UFRGS, Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Clínica, sala 21617, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, CEP 90035-003; Phone: +5551 3359-8849; electronic address: leandropizutti@gmail.com

**Abstract**

**Objective:** Previous studies demonstrated the effect of Mindfulness on pain levels, and psychological and psychiatric symptoms, however little is known about its effect on the melatonergic system. This study evaluated the effects of Mindfulness for Stress (MfS) 8-week program, from Breathworks Foundation/UK, on depressive and psychiatric symptoms, and 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) levels.

**Methods:** Beck Depression Inventory and Self-Reporting Questionnaire were applied to 17 primary care health professionals, with a statistically significant decrease from baseline to follow-up.

**Results:** There was no difference in aMT6s levels from baseline to follow-up and no association between BDI and SRQ-20 delta scores with aMT6s delta levels was found.

**Conclusions:** The absence of modification in aMT6s levels can possibly indicate an adaptation of the melatonergic system similar to what occurs with chronic antidepressants intake, or because symptom reduction is caused by a different physiologic pathway.

**Keywords:** Behavior Therapy; Mood Disorders – Unipolar; Neuroendocrinology; Group Therapy; Biological Markers

**Title:** Breathworks Mindfulness for Stress 8-Week program and Melatoninergetic System: A Pilot Study

**Short Title:** Mindfulness and Melatoninergetic System

## **Introduction**

Meditation techniques originates in eastern spiritual traditions, and encompasses a family of practices like yoga, tai chi, chi gong, mantra (transcendental) and Mindfulness meditation. Kabat-Zinn defines Mindfulness as “the awareness that emerges through paying attention, on purpose, in the present moment, and non-judgmentally to the unfolding of experience moment by moment” (1). Bishop and colleagues proposed that Mindfulness, in contemporary psychological terms, could be defined as the self-regulation of attention, involving sustained attention, attention switching, and the inhibition of secondary processing (2).

Studies involving neuroimaging (3) have been reported the involvement of multiple brain regions in Mindfulness meditation, such as sensory cortices and insula, hippocampus, anterior cingulate cortex, mid-cingulate cortex and orbitofrontal cortex, and the superior longitudinal fasciculus and corpus callosum areas. Some other biological markers can provide relevant information about action mechanisms of Mindfulness, such as it influences on the melatoninergetic system.

Melatonin is a hormone, which is produced primarily in the pineal gland, and it has physiological nocturnal levels rise due to pineal synthesis (4). The increase in plasma melatonin concentration at night time is a marker of noradrenergic activation of the enzyme arylalkyl N-acetyltransferase (AA-NAT), led by darkness. Melatonin has a very short half-life due to the efficient liver conversion of melatonin to 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s), the main urinary metabolite, currently used to assess the systemic melatonin level (5). When measured in first-morning urine sample, aMT6s has been shown to accurately reflect peak and total nocturnal plasma melatonin secretion (6).

A previous research found that the increase of aMT6s levels one day after initiating treatment with nortryptiline can predict the therapeutic response in depressed patients after 4 weeks of antidepressant intake (7). In healthy volunteers who initiated the use of clomipramine, there was a correlation between improvement of emotional state indicators and aMT6s levels increase one day after starting clomipramine, but



not after 21 days of use, indicating that melatonergic system adapts with the continued use of antidepressant medication (8).

A study with a non-pharmacological intervention called Mindfulness Based Stress Reduction demonstrated significant higher levels of aMT6s in meditators than in non-meditators (9). In a sample of experienced meditators of transcendental meditation Sidhi and yoga, when compared melatonin levels between a night when they meditated with a night when they didn't, a significantly higher plasmatic melatonin level was shown on the night that they do meditate (10).

In the current pilot study, we investigated the effects of Breathworks Mindfulness for Stress (MfS) 8 week program on depressive and psychiatric symptoms, measured by self-reported questionnaires, and in the melatonergic system, measuring nocturnal urinary aMT6s levels before and after the 8 week MfS program. To our best knowledge, this is the first study investigating the effects of MfS program in the melatonergic system.

## **Methods**

This longitudinal study was performed in Porto Alegre, a city located in southern Brazil (30°05 S; 51°10 W). The protocol was approved by the institutional ethics committee (approval number: 14-0192 GPPG/HCPA). The procedures followed the Helsinki Declaration of 1975 and all participants signed the informed consent form before any study procedure.

This study evaluated the effects of Breathworks Mindfulness for Stress (MfS) 8-week program, on psychiatric symptoms, using Beck Depression Inventory (BDI) and Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20), and night excretion of aMT6s levels (from the time they went to bed, until they wake up, including the first urine in the morning), in 17 primary care health professionals. Changes in BDI scores, SRQ-20 scores, and aMT6s levels from baseline to follow-up were compared with the related samples Wilcoxon signed rank test. Spearman's rank correlation coefficient was used to measure the association between aMT6s delta levels (from baseline to follow-up) with BDI and SRQ-20 (from baseline to follow-up). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Participants attended 8 weekly group meetings (each lasting 2 hours) in which they were guided through a progressive experiential exploration of Mindfulness. Practices included body-scan, breath-awareness, mindful movements, kindly

awareness and Mindfulness in daily life. Participants were encouraged to develop a daily meditation practice with audio-recordings for guidance.

## Results

In follow-up measures, BDI and SRQ-20 scores had a statistically significant decrease comparing to baseline scores using related samples Wilcoxon signed rank test (Table 1). The aMT6s levels at follow-up evaluation did not differ from baseline levels. There was no association between aMT6s delta levels with depressive symptoms (BDI scores;  $\rho=-0.32$ ;  $p=0.21$ ), and psychiatric symptoms (SRQ-20 scores;  $\rho=-0.08$ ;  $p=0.76$ ) tested with Spearman's rank correlation coefficient. When participants were separated into two groups using the median of aMT6s delta levels as cut-point there was no statistically significant difference between BDI delta scores (related samples Wilcoxon signed rank test,  $p=0.236$ ) and SRQ-20 delta scores (related samples Wilcoxon signed rank test,  $p=0.743$ ) from participants who had aMT6s delta levels below the cut-point and participants who had aMT6s delta levels above the cut-point. We also analyzed BDI delta scores and SRQ-20 delta scores using a cut-point of 0.03ng/mg in aMT6s delta levels, based on unpublished data from our group, and differences between participants who had aMT6s delta levels below the cut-point and participants who had aMT6s delta levels above the cut-point were not found in BDI (related samples Wilcoxon signed rank test,  $p=0.959$ ) and SRQ-20 (related samples Wilcoxon signed rank test,  $p=0.328$ ) delta scores.

## Discussion

In our study, we evaluated BDI and SRQ-20 scores and aMT6s levels before and after health professionals joined Mindfulness training. The levels of depressive and psychiatric symptoms were below currently used cut-points to indicate the presence of depressive or other psychiatric disorders (11,12), but can represent sub-syndromic presence of symptoms, who had statistically significant reduction after the MfS program. Britton et al. (13) tested the hypothesis that Mindfulness meditation could have its beneficial effect on depressive symptoms through sleep patterns modification using polysomnographic measures, and found no difference in sleep patterns between meditators and wait list group, despite the difference in BDI scores. In this direction, and differently from a previous study which hypothesizes that meditation can raise

melatonin levels (9), our results demonstrated no difference between urinary aMT6s baseline and follow-up levels within the MfS group, and no statistically significant correlation between aMT6s Delta levels, BDI and SRQ Delta levels.

This can be due to a similarity of the effect of meditation and antidepressants intake on monoaminergic systems, leading to an acute modification in melatonergic system and then return to basal levels with continued practice. After the first dose of clomipramine an acute increase in urinary aMT6s levels was detected, and after 21 days of chronic intake the levels fall and became similar to baseline levels, because of the adaptation in the noradrenergic pathway (8). Another possibility is that the effect of Mindfulness on depressive and psychiatric symptoms occur in a different physiological route, leading to the absence of difference detected in the melatonergic system (3,7).

## **Conclusions**

Despite the subjective perception reported from the participants of improvement in sleep patterns, this had no correlation with change on melatonin excretion. Another studies with different methodologies could show differences in brief and acute or after longer-term follow-up. Melatonergic system has an important biological function of synchronize internal circadian clocks in various tissues, collaborating with metabolic homeostasis. This intervention had no effect in aMT6s levels using this methodology, demonstrating a stable personal pattern of melatonin excretion.

## **Acknowledgements**

The authors are grateful to Vânia Naomi Hirata for assistance with statistical analysis and to Daiane Machado for her participation in the laboratorial evaluation of urinary samples. We are also immensely grateful to Vidyamala Burch, Gary Hennessey and Sona Fricker, founders of Breathworks Foundation and developers of the Mindfulness for Health and Mindfulness for Stress 8-Week Programs, a work that made possible to deliver such kind of health promoting intervention.

## **Conflict of Interest**

All authors declare that they have no conflict of interest.

## **Funding information**

This study was supported by the following grants: Brazilian Centre for Mindfulness and Health Promotion (“Mente Aberta”), to MMPD; and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) #14-0192 to MPH. The following received fellowships: undergraduates CAVI from Universidade Federal do Rio Grande do Sul (BIC-UFRGS) and JJF from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC/CNPq – HCPA); AC from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); MPH from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (305331/2012-4 PQ/CNPq).

## References

1. Kabat-Zinn J. Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003 Jun 1;10(2):144–56.
2. Bishop SR, Lau M, Shapiro S, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. Mindfulness: A Proposed Operational Definition. *Clin Psychol Sci Pract*. 2004 Sep 1;11(3):230–41.
3. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213–25.
4. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. 2003 Jun;55(2):325–95.
5. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem*. 1987 Aug;33(8):1343–8.
6. Graham C, Cook MR, Kavet R, Sastre A, Smith DK. Prediction of nocturnal plasma melatonin from morning urinary measures. *J Pineal Res*. 1998 May;24(4):230–8.
7. Hidalgo MPL, Caumo W, Dantas G, Franco DG, Torres IL da S, Pezzi J, et al. 6-Sulfatoxymelatonin as a predictor of clinical outcome in depressive patients. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Apr;26(3):252–7.
8. Markus RP, Franco DG, Carvalho LA, Gentil V, Gorenstein C. Acute increase in urinary 6-sulfatoxymelatonin after clomipramine, as a predictive measure for emotional improvement. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010 Jun;24(6):855–60.
9. Massion AO, Teas J, Hebert JR, Wertheimer MD, Kabat-Zinn J. Meditation, melatonin and breast/prostate cancer: hypothesis and preliminary data. *Med Hypotheses*. 1995 Jan;44(1):39–46.

10. Tooley GA, Armstrong SM, Norman TR, Sali A. Acute increases in night-time plasma melatonin levels following a period of meditation. *Biol Psychol.* 2000 May;53(1):69–78.
11. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2012 Dec;34(4):389–94.
12. Paraventi F, Cogo-Moreira H, Paula CS, de Jesus Mari J. Psychometric properties of the self-reporting questionnaire (SRQ-20): measurement invariance across women from Brazilian community settings. *Compr Psychiatry.* 2015 Apr;58:213–20.
13. Britton WB, Haynes PL, Fridel KW, Bootzin RR. Polysomnographic and Subjective Profiles of Sleep Continuity Before and After Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Partially Remitted Depression: *Psychosom Med.* 2010 Jul;72(6):539–48.

Table 1. Comparisons of 6-sulfatoximelatonin, BDI and SRQ-20 scores from baseline to follow-up measures

	Baseline	Follow-up	
	Mean±SD		T (p)
6-sulfatoximelatonin levels (ng/mg)	3.97±1.42	3.78±2.90	-1.112 (0.266)
BDI	12.65±11.77	3.18±3.59	-3.436 (0.001)
SRQ-20	7.06±5.63	2.35±2.52	-3.016 (0.003)

Values expressed as means±standard error.

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; SRQ-20, Self-Reporting Questionnaire.

Related samples Wilcoxon signed rank test

☰ Revista Brasileira de Psiquiatria

🏠 Home

✍ Author

💬 Review

# Submission Confirmation

---

Print

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Revista Brasileira de Psiquiatria

**Manuscript ID**

RBP-2017-BC-2521

**Title**

Breathworks Mindfulness for Stress 8-Week program and Melatoninergetic System: a Pilot Study

**Authors**

Pizutti, Leandro  
Carissimi, Alicia  
Ilgenfritz, Carlos Augusto  
Freitas, Juliana  
Sopezki, Daniela  
Demarzo, Marcelo  
Markus, Regina  
Hidalgo, Maria

**Date Submitted**

11-Oct-2017

---

---

---



### 5.3. ARTIGO 3

#### 6-sulfatoxymelatonin predicts treatment response to fluoxetine in major depressive disorder

**Keywords:** Depression, antidepressant, melatonin, mood, pineal gland, daily rhythm

Leandro Timm Pizutti<sup>1,2,\*</sup>, Alicia Carissimi<sup>1,2</sup>, Carlos Augusto Vieira Ilgenfritz<sup>1</sup>, Juliana Jury Freitas<sup>1</sup>, André Comiran Tonon<sup>1</sup>, Regina P. Markus<sup>3</sup>, Maria Paz Hidalgo<sup>1,2,4</sup>

Affiliations:

<sup>1</sup>Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Laboratório de Cronofarmacologia, Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociência, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup>Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

\*Corresponding author: Laboratório de Cronobiologia e Sono do HCPA/UFRGS, Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Clínica, sala 21617, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, CEP 90035-003; Phone: +5551 3359-8849; electronic address:

[leandropizutti@gmail.com](mailto:leandropizutti@gmail.com)

**Abstract**

**Objective:** This study assessed the predictive value of urinary 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s) levels in major depressive disorder patients treated with Fluoxetine.

**Methods:** Ten women aged 35 to 45 years were selected. Depressive symptoms were scored by using the Hamilton Depression Scale (HAM-D), and a 30% reduction in HAM-D scores after 4 weeks was considered indicative of treatment response. Urine samples were collected at 00:00-06:00h, 06:00-12:00h, 12:00-18:00h, and 18:00-00:00h time intervals, 1 day before and 1 day after fluoxetine treatment onset. Urinary aMT6s absolute levels and the change (delta) between pre- and post-treatment onset were compared between the responders and non-responders using paired Student's t-tests.

**Results:** The ratio between nocturnal aMT6s excretion before and after fluoxetine onset gave opposite results for responders and non-responders. It was significantly over baseline for responders (+0.265ng/mg) and lower than the baseline for non-responders (-0.40ng/mg); ( $t=2.44$ ;  $p= 0.04$ ). No significant difference in absolute aMT6s urinary levels between responders and non-responders at baseline was detected. The receiver operating characteristic (ROC) curve demonstrated a sensitivity of 75% and specificity of 100% with a cutoff value of 0.03.

**Conclusions:** As observed for noradrenaline reuptake inhibitors, aMT6s excretion is a predictor of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) fluoxetine.

## Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a prevalent condition that affects 3 to 11% of the population (1,2). In women, the prevalence of MDD is two to three times higher than in men, according to studies conducted in different countries (3,4). MDD is debilitating and potentially lethal, causing substantial economic and social costs for patients, families, and society (5). Despite all of the progress made in recent decades, a significant number of patients do not respond to current therapeutics or have multiple relapses throughout their lives. Currently, most protocols suggest that physicians should wait for up to 4 weeks of antidepressant treatment to state the efficacy of the chosen drug. In this scenario, it is imperative to define the treatment response in the shortest time possible.

The pathophysiology of MDD is a complex process that involves, among other causes, alterations in monoaminergic neurotransmitters such as noradrenaline, serotonin and dopamine (6) and in hormones such as cortisol and melatonin (7). As shown in Figure 1, melatonin nocturnal synthesis is induced by noradrenaline  $\beta$ -adrenoceptor (8). The sympathetic input to pineal gland is strictly linked to nocturnal darkness. In humans,  $\beta$ -adrenoceptors activate the enzyme arylalkyl N-acetyltransferase (AA-NAT), catalyzing the conversion of serotonin in N-acetylserotonin, the direct precursor of melatonin. N-acetylserotonin is converted to melatonin by the enzyme acetylserotonin O-methyltransferase (ASMT), which does not present a circadian rhythm in humans. The increase in plasma melatonin concentration at nighttime is a marker of darkness, because its concentration drops to daytime values as soon as lights are turned on. This strict correlation between environmental darkness at nighttime and plasma melatonin levels is a result of the control of synthesis, as previously mentioned, and a very short half-life due to efficient liver conversion of melatonin to 6-sulfatoxymelatonin (aMT6s), the main urinary metabolite, currently used to assess the systemic melatonin level (9,10). Thus, the ratio between nighttime and daytime concentration of aMT6s in the urine corresponds to nocturnal pineal melatonin synthesis and reflects sympathetic activity. The blockage of noradrenaline reuptake, therefore, increases nighttime/daytime aMT6s ratio (11,12).

The clinical benefits of antidepressants, in general, occur after a considerable latency of 2/3 weeks. Indeed, biological effects are elicited within minutes or hours, whereas the therapeutic action requires treatments for weeks. Despite considering that the late clinical effect is due to neuroplastic changes triggered by the early response

(13), before now there has been no reliable biological index for predicting the antidepressant success.

Fluoxetine, a largely used antidepressant, is considered a selective serotonin reuptake blocker (SSRI), because its affinity for serotonin transporter is 187 higher than for noradrenaline transporter (14). Thus, it was not expected that it should modify the pineal function, because the synthesis of melatonin relies on the uptake of tryptophan that is converted to serotonin inside the pinealocytes (8). However, some studies suggest that treatment with SSRIs, which are selective for serotonin uptake in vitro, does not show a similarly selective effect on serotonin in vivo during treatment of patients (15,16). Potter *et al.* described reduction of the principal NE metabolite concentration, 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG), in the cerebrospinal fluid (CSF) using the 5-HT reuptake inhibitor zimelidine, suggesting an interaction between central NE and 5-HT systems. In a study with fluoxetine, Martensson *et al.* found a 18% reduction in CSF MHPG concentration after six weeks of treatment (17).

Taking together the fact that an increase in the availability of noradrenaline in the synaptic cleft due to inhibition of its reuptake would result in increased urinary excretion of aMT6s, previous studies evaluated a putative correlation of increasing the excretion of aMT6s on the first night after administering an inhibitor of noradrenaline reuptake and the positive clinical outcome. In healthy subjects, an improvement of humor was observed in subjects who presented an increase in urinary aMT6s after 1 day of clomipramine (11). In depressive patients, a positive correlation between the increase in urinary aMT6s excretion in the 24 hours following the first dose of nortriptyline and a positive clinical output 3 weeks later, strongly reinforce the noradrenaline hypothesis (18).

The aim of this study was to establish the value of the urine aMT6s concentration as an indicator of the therapeutic response to fluoxetine.

## **Methods and Materials**

### *Subjects*

This longitudinal prospective study was performed in the city of Porto Alegre, located in southern Brazil (30°05 S; 51°10 W). Ten women aged between 35 and 45 years of age with symptoms of a depressive episode were selected from the community and primary health-care units. The diagnosis of MDD was confirmed by the Brazilian-Portuguese version of the Structured Clinical Interview for DSM Disorders

(SCID-IV) (19) in the initial interview. Exclusion criteria were the use of beta-blockers, psychotropic drugs in the 4 weeks before the study, shift workers, severe psychiatric co-morbidity, pregnancy, and alcohol or drug abuse, resulting in 68 participants excluded. After signing the informed consent form, participants who met the enrollment criteria received instructions regarding urine collection.

The second assessment was conducted 8 days after the first interview. Participants began the first urine collection on the next morning, completed the scale, and started the treatment with Fluoxetine on the following day. Thereafter, every 2 weeks, participants underwent a psychiatric evaluation, and the scales were applied until the remission of symptoms (HAM-D scores  $\leq 7$ ;  $n=7$ ) or until there was a treatment failure ( $n=3$ ). Both instruments, SCID-IV and HAM-D, were applied by trained researchers.

The protocol was approved by the institutional ethics committee (approval number: 13-0228 GPPG/HCPA). The procedures followed the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983, and all participants signed an informed consent form before any study procedure.

#### *Assessment of depressive symptoms*

The main outcome evaluated was depressive symptoms, assessed by a Brazilian-Portuguese version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (20) before treatment and every 2 weeks until the end of study participation. The HAM-D scale is a clinician-administered scale based on 17 questions, with scores ranging from 0 to 62.

Following Nierenberg *et al.* (21) protocol of MDD treatment response to Fluoxetine, we considered as responders participants who had a 30% reduction in HAM-D scores after 4 weeks of Fluoxetine intake, and as non-responders the participants who did not achieve such reduction in HAM-D scores after 4 weeks or who could not continue treatment with fluoxetine because of intolerable side effects. The Delta HAM-D was defined as the difference in HAM-D scores from pre- to post-treatment assessment.

#### *Antidepressant administration*

Subjects were instructed to take 20 mg of fluoxetine every morning. Each 4 weeks, the dose could be increased by 20 mg, if there was no clinical response,

according to clinical evaluation. In the case of symptoms remission, the subject was referred to primary health-care units to follow-up treatment.

### *Urine collection*

Urine samples were collected on two occasions: 1 day before and 1 day after the first Fluoxetine dose, according to the predetermined protocol (18). To ensure compliance, subjects received written guidance and were carefully instructed regarding urine collection during an individual session with a psychiatrist.

Subjects were instructed to collect all of their urine during 24-hour period, and to record the time and date of the voiding. Each micturition was collected in a different vial (500mL plastic containers). All vials were collected from the participant's homes on the second morning and delivered to the laboratory where the urine was processed on the same day.

Urine samples were centrifuged (2000 × g, 5 min), and the supernatants were taken. Aliquots from each participant were grouped according to the time of voiding: night (0:00-6:00), morning (6:00-12:00), afternoon (12:00-18:00), and evening (18:00-0:00). The volume of the urine aliquot was proportional to the volume of the urine produced in the specific voiding. Samples were stored at -80 °C until assayed.

### *Determination of 6-sulfatoxymelatonin*

The concentration of aMT6s in the pooled samples (divided into four periods as described previously) was determined by enzyme immunoassay (Melatonin-Sulfate Urine ELISA kit, IBL International GmbH, Hamburg, Germany) using a microtiter plate reader (450 nm, Micronal B-380), as described previously (22). The assay had a sensitivity of 1.0 ng/mL, the intra-Assay variability CV was 5.2 to 12.2%, and inter-assay variability CV was 5.1-14.9% for aMT6s levels. The creatinine concentration was analyzed by the Jaffé method and was taken as the reference for the aMT6s concentration (23). Values are expressed as nanograms of aMT6s per milligram of creatinine. The total amount of aMT6s excreted by each patient in 24 hours was estimated by the sum of the concentrations determined in the 6-hours intervals.

### *Statistical Analysis*

All data are expressed as means ± standard deviation, n (%) or median and

interquartile range. The Delta aMT6s level was defined as the difference in aMT6s urinary levels from 1 day after the onset of treatment to pretreatment levels. The Paired Student's *t*-test was performed to compare the absolute aMT6s urinary levels pre- and post-onset of treatment and Delta aMT6s levels, in four periods during the day between responders and non-responders. Univariate Pearson's correlation coefficients were used to analyze the relationship between the delta aMT6s levels and delta HAM-D scores between pre-treatment evaluation and evaluation after 4 weeks of treatment. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to assess the cutoff of delta aMT6s in the period of 0:00h-6:00h according to classification in responders and non-responders, as previously described. PASW Statistics Version 18 was used for all statistical analyses (SPSS Inc. Chicago, IL). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

Descriptive statistics for age, years of education, work, and self-reported sleep characteristics are presented in Table 1.

The mean decrease in Hamilton scores was  $15.75 \pm 8.06$  for responders and  $1.67 \pm 3.20$  for non-responders. There was no statistically significant difference among absolute aMT6s urinary levels between responders and non-responders at baseline ( $t = -0.12$ ;  $p = 0.91$ ).

Figure 2 shows a significant statistical difference in nocturnal delta aMT6s levels between 1 day before and 1 day after the first fluoxetine dose, with levels rising in responders (0.265ng/mg) and decreasing in non-responders (-0.40ng/mg) ( $t = 2.44$ ;  $p = 0.04$ ). There was a statistically significant correlation ( $r = 0.82$ ;  $p = 0.004$ ) between the delta aMT6s levels and the delta HAM-D scores between pre-treatment and after 4 weeks of treatment.

The result of the ROC curve to assess the cutoff of Delta aMT6s in the period of 0:00h-6:00h to evaluate a therapeutic response after 4 weeks of treatment through HAM-D scores demonstrated that 0.03 (sensitivity=75%; specificity=100%) is the best value to discriminate between responders and non-responders. The area under the ROC curve was 91.7% (Table 2).

## Discussion

We evaluated melatonin main urinary metabolite, aMT6s, in 10 drug-free depressed subjects before and after 1 day of 20mg fluoxetine intake as treatment for

MDD. After a single dose, aMT6s levels changed compared with the baseline, and we found a significant difference in 0:00h-6:00h (nocturnal) delta aMT6s levels between the participants who were classified after 4 weeks of treatment as responders or non-responders. Corroborating the previous study with tricyclic antidepressants that inhibit NE uptake (18), nocturnal Delta aMT6s urinary levels predicted the therapeutic response to fluoxetine after one dose intake. Otherwise, we observed that three patients did not improve or had intolerable side effects leading to discontinuing fluoxetine intake, and three patients improved only at the end of  $50 \pm 8.7$  days, with the dose of fluoxetine increased from 20mg to 40mg.

The increase in melatonin concentration by antidepressant of different classes was linked to humor improve, such as inhibitors of 5-HT uptake imipramine (24) and clomipramine (25), and fluoxetine (26), dual NE and 5-HT uptake inhibitor duloxetine (26), and the non-selective reuptake inhibitor *Hypericum perforatum* (26). Although the authors did not report an increase in daytime aMT6s, it is noteworthy that the significant increase was detected in total 24h urine, and not specifically in the urine collected between 0:00h and 6:00h, that is, the period that the subjects were in the darkness.

It is important to clarify that aMT6s is well correlated with plasma melatonin (27). Hence, aMT6s urinary assessment is a more practical way to measure melatonin and therefore a useful method in different psychiatric populations. Moreover, this assessment could be a valid procedure to evaluate the balance in monoaminergic systems and to help in planning treatment measures in depressed subjects and in minimizing suffering, and direct and indirect economic costs related to this burden.

Limitations of the study need to be mentioned. As a first study testing 5-HT, we selected a very homogenous sample to increase the internal validity. Therefore, we studied a small size sample, which could limit generalization of the findings to other clinical populations. We tested only one type of SSRI, and it is important to evaluate the effect of others antidepressants. Also, we collected 24 hours of urine, which seems to be unnecessary, because the production of melatonin is mainly nocturnal. Consequently, for following studies, we recommend that nocturnal melatonin is enough to assess the outcome.

Many researchers have tried to predict the response to pharmacologic treatment in major depression disorder. Iosifescu *et al.* evaluated the role of frontal EEG as a predictor of treatment response, creating the antidepressant treatment response (ATR) Index, which predicted response with a specificity of 54% and sensibility of 82% (28).



Paslakis *et al.* conducted a study using the DEX/CRH test to evaluate the response to fluoxetine in MDD (29), and found a low cortisol response to a single DEX/CRH test to be associated with clinical response to treatment. Cattaneo *et al.* evaluated absolute levels of macrophage migration inhibitory factor and interleukin-1- $\beta$  mRNA as predictors of treatment response, finding specificity of 100% and sensitivity of 52% to 61%, using escitalopram and nortriptyline as antidepressants (30). In this study, Delta aMT6s (0.03ng/mg) showed high diagnostic performance for clinical response in a sample of depressed women after 4 weeks of treatment (specificity: 100%; sensibility: 75%).

The main finding of this study is that modifications in nocturnal urinary levels of aMT6s after one dose of fluoxetine could predict therapeutic response after 4 weeks treatment in a sample of depressed women. Guidelines (31,32) for depression treatment suggest that if there is no clinical improvement after 4 weeks, the conduct should be modified. Our results represent a relevant advance in psychiatric practice, because the biochemical marker allows easy measurement in a low-cost urine analysis, and it could be used as a predictor of clinical outcome for antidepressant treatment.

### **Acknowledgments**

The authors are grateful to Camila Morelato de Souza, Felipe Gutierrez, Ana Paula Francisco and Daiane Machado for their participation in the clinical evaluation of participants.

### **Financial Disclosures**

This study was supported by the following grants: São Paulo Research Foundation (FAPESP), #2013/13691-1 to RPM; National Council for Science technology and Innovation (CNPq) #470301/2013-9 to MPH, Rio Grande do Sul State Foundation (FAPERGS) # PQg FAPERGS 04/2012 to MPH and Research and Events Incentive Fund from Clinical Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA) #13-0228 to MPH. The following received fellowships: undergraduates CAVI from BIC-UFRGS; JFI and ACT from PIBIC/CNPq - HCPA; AC from Higher Education Personnel Improvement Coordination (CAPES); 305331/2012-4 PQ/CNPq to MPH; senior fellowship to RPM from CNPq.

## References

1. Maske UE, BATTERY AK, Beesdo-Baum K, Riedel-Heller S, Hapke U, Busch MA. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:167–77.
2. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, Pirkola S, Peña S, Saarni S, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up--results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:73–80.
3. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH, Wang JL, McDonald K, Bulloch AGM. Descriptive epidemiology of major depressive disorder in Canada in 2012. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2015 Jan;60(1):23–30.
4. Topuzoğlu A, Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Tanık FA, Zağlı N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *J Affect Disord.* 2015 Aug 1;181:78–86.
5. Chisholm D, Diehr P, Knapp M, Patrick D, Treglia M, Simon G, et al. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2003 Aug;183:121–31.
6. Cryan JF, O'Leary OF, Jin S-H, Friedland JC, Ouyang M, Hirsch BR, et al. Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 May 25;101(21):8186–91.
7. Detanico BC, Piato AL, Freitas JJ, Lhullier FL, Hidalgo MP, Caumo W, et al. Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *Eur J Pharmacol.* 2009 Apr 1;607(1–3):121–5.
8. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by

- norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 2003 Jun;55(2):325–95.
9. Franey C, Aldhous M, Burton S, Checkley S, Arendt J. Acute treatment with desipramine stimulates melatonin and 6-sulphatoxy melatonin production in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 Jul;22(1):73–9.
  10. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem.* 1987 Aug;33(8):1343–8.
  11. Markus RP, Franco DG, Carvalho LA, Gentil V, Gorenstein C. Acute increase in urinary 6-sulfatoxymelatonin after clomipramine, as a predictive measure for emotional improvement. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2010 Jun;24(6):855–60.
  12. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 Feb;37(2):181–6.
  13. Wainwright SR, Galea LAM. The neural plasticity theory of depression: assessing the roles of adult neurogenesis and PSA-NCAM within the hippocampus. *Neural Plast.* 2013;2013:805497.
  14. Andersen J, Stuhr-Hansen N, Zachariassen LG, Koldsø H, Schiøtt B, Strømgaard K, et al. Molecular basis for selective serotonin reuptake inhibition by the antidepressant agent fluoxetine (Prozac). *Mol Pharmacol.* 2014 May;85(5):703–14.
  15. Potter WZ, Scheinin M, Golden RN, Rudorfer MV, Cowdry RW, Calil HM, et al. Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. Lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Arch Gen Psychiatry.* 1985 Dec;42(12):1171–7.
  16. Sheline Y, Bardgett ME, Csernansky JG. Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* 1997 Feb;17(1):11–4.

17. Mårtensson B, Nyberg S, Toresson G, Brodin E, Bertilsson L. Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Jun;79(6):586–96.
18. Hidalgo MPL, Caumo W, Dantas G, Franco DG, Torres IL da S, Pezzi J, et al. 6-Sulfatoxymelatonin as a predictor of clinical outcome in depressive patients. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Apr;26(3):252–7.
19. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - clinician version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
20. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742–7.
21. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1423–8.
22. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jul;31(6):761–8.
23. Klante G, Brinschwitz T, Secci K, Wollnik F, Steinlechner S. Creatinine is an appropriate reference for urinary sulphatoxymelatonin of laboratory animals and humans. *J Pineal Res*. 1997 Nov;23(4):191–7.
24. Miller HL, Ekstrom RD, Mason GA, Lydiard RB, Golden RN. Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2001 Jun;24(6):617–23.
25. Rabe-Jabłońska J, Szymańska A. Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2001 Oct;7(5):946–52.

26. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, Pariante C, Markus RP. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2009 May;23(3):315–21.
27. Cook MR, Graham C, Kavet R, Stevens RG, Davis S, Kheifets L. Morning urinary assessment of nocturnal melatonin secretion in older women. *J Pineal Res*. 2000 Jan;28(1):41–7.
28. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Nov;19(11):772–7.
29. Paslakis G, Heuser I, Schweiger U, Deuschle M. A single DEX/CRH test in male drug-free depressed patients is associated with the clinical response to treatment with fluoxetine. *J Psychiatr Res*. 2010 Dec;44(16):1154–7.
30. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA, MRC ImmunoPsychiatry Consortium, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1- $\beta$  mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2016 Jun 6;
31. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117 Suppl 1:S26-43.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines [CG90]. Published date: October 2009. Last updated: April 2016 [Internet]. 2009 [cited 2016 May 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance#stepped-care>

**Table 1. Sample characteristics (n=10)**


---

Age, mean (SD), y	39.60 $\pm$ 3.03
Years of education, mean (SD)	12.40 $\pm$ 1.84
Work, n (%)	
Yes	7 (70%)
No	2 (20%)
Missing	1 (10%)
<i>Self-Reported Sleep characteristics</i>	
<i>Work Days</i>	
Wakeup Time (h)	06:00 [05:52-08:12]
Sleep Time (h)	23:45 [22:45-01:23]
Sleep Latency (h)	01:00 [00:31-01:42]
<i>Free Days</i>	
Wakeup Time (h)	08:30 [07:21-09:39]
Sleep Time (h)	23:52 [23:01-01:50]
Sleep Latency (h)	00:30 [00:25-01:29]

---

Data are shown as mean  $\pm$  SD, n (%) or median [25-75<sup>th</sup> percentile].

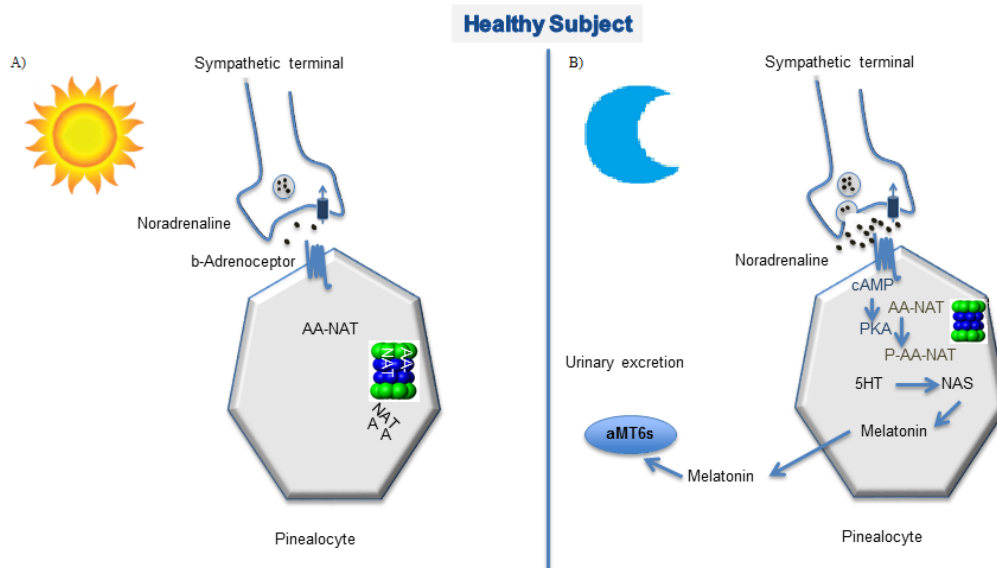
**Table 2.** Result of ROC Curve test of delta aMT6s/creatinine (ng/mg) in the time interval of 0:00h-6:00h at the 28<sup>th</sup> of HAM-D evaluation.

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity
-1.92	1.000	1.000
-0.79	1.000	0.833
-0.66	1.000	0.667
-0.41	1.000	0.500
-0.13	1.000	0.333
-0.07	0.750	0.333
-0.01	0.750	0.167
<b>0.03</b>	<b>0.750</b>	<b>0.000</b>
0.10	0.500	0.000
0.56	0.250	0.000
1.97	0.000	0.000

<sup>a</sup>The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values. Area=0.92; SE=0.1; p=0.03. Abbreviation: HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression.

0.03 of delta aMT6s/creatinine is the best cutoff to discriminate between responders and non-responders.

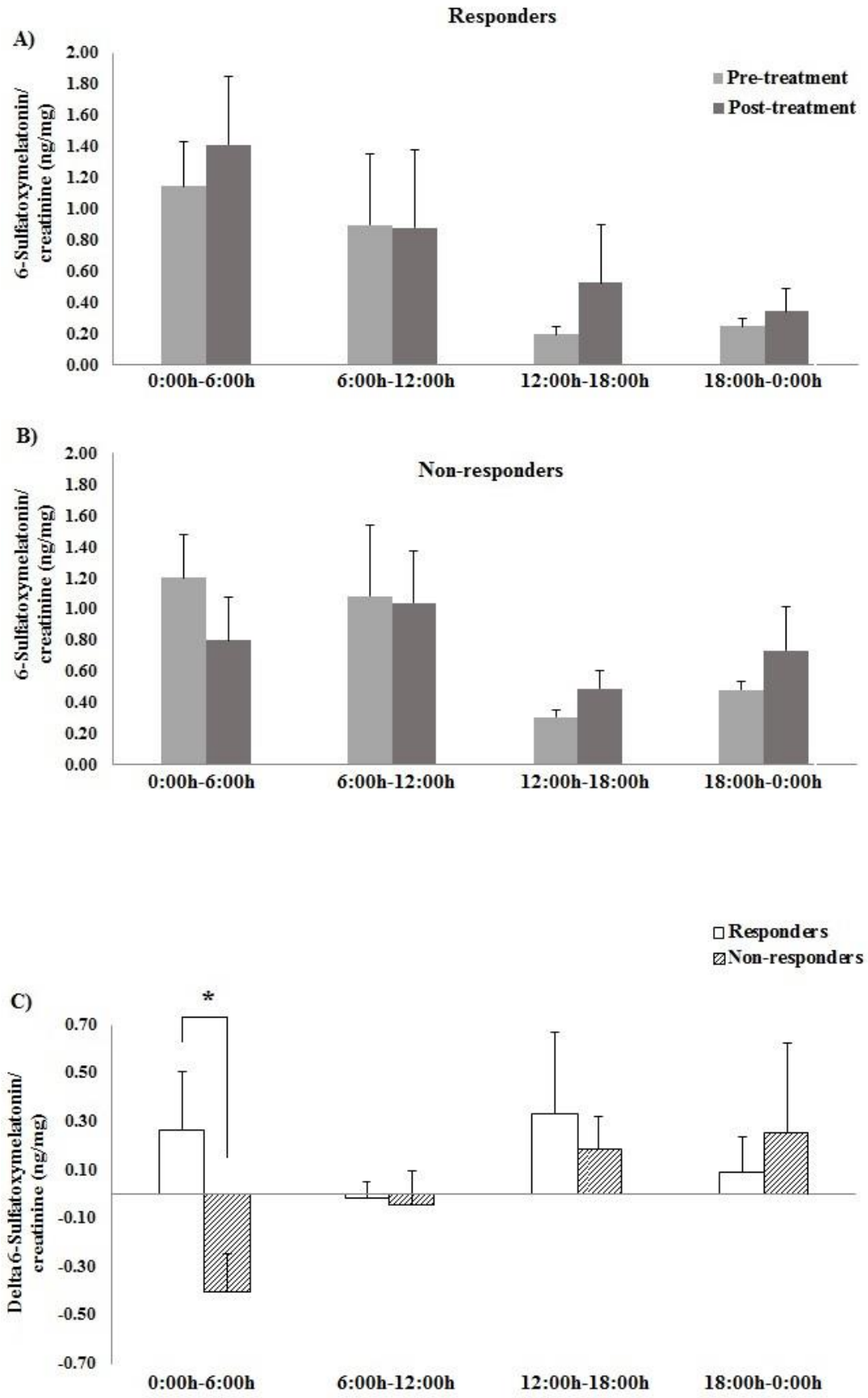
Figure 1:



In panel A), the daylight stimulus suppresses noradrenaline release to the pinealocyte, leading to less melatonin production. In panel B), the absence of light stimulation increases noradrenaline release to the pinealocyte, leading to a rise in melatonin production.



Figure 2:



Comparison of aMT6s levels pre- and post-treatment at four-time intervals throughout the day in A) Responders and B) Non-responders by Paired Student's t test. C) Delta aMT6s/creatinine levels comparing responders and non-responders, according to Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) scores after 4 weeks of fluoxetine intake at four periods during the day. Responders (n=4), non-responders (n=6). Statistically significant differences ( $P < 0.05$ )\*.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta aspectos importantes da abordagem de sintomas depressivos, tanto em população sem diagnóstico clínico, quanto em pacientes com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior. Os estudos voltados para o tratamento de sintomas depressivos são muito relevantes, tendo em vista que esses sintomas podem repercutir de maneira muito significativa na qualidade de vida, relações interpessoais e atividades laborais, gerando sofrimento e prejuízo financeiro. Ao ampliarmos o arsenal de intervenções com efeito terapêutico significativo teremos mais recursos para reduzir esse prejuízo, tanto de saúde como ocupacional.

Em uma intervenção realizada com profissionais da saúde, sabidamente uma população de pessoas com maior prevalência de sintomas depressivos do que a população geral, o programa *Mindfulness for Stress* teve seu efeito em sintomas depressivos e psiquiátricos avaliado. Através de escalas autoaplicáveis, foi evidenciado uma redução importante nos sintomas, significativamente maior que a redução promovida pela aplicação de intervenção controle baseada em técnicas de relaxamento da Terapia Cognitivo Comportamental. Esse resultado sugere que o programa *Mindfulness for Stress* é uma possibilidade bastante interessante de intervenção em ambientes de trabalho na saúde, com o objetivo de diminuir sintomas depressivos e psiquiátricos em geral, e de diminuir afetos negativos.

Utilizando escalas autoaplicáveis, detectamos que a intervenção *Mindfulness for Stress* atua em processos psicológicos como autocompaixão, observação do que ocorre no momento presente, não reatividade à experiência interna e não julgamento da experiência interna, que apresentaram diferença nos níveis posteriores à intervenção comparando com níveis prévios. Também foi demonstrado que esses resultados são diferentes dos encontrados na intervenção controle, constituindo efeitos atribuíveis à intervenção especificamente e não decorrentes de outros fatores inerentes à participação em pesquisa ou do convívio em grupo. Esses resultados são alinhados com o construto teórico das intervenções baseadas em Mindfulness, de promover a mudança através destes mecanismos psicológicos, efeitos detectáveis como resultado do programa *Mindfulness for Stress* especificamente.

Os resultados em sintomas depressivos e psiquiátricos são importantes no âmbito da promoção da saúde do trabalhador, especialmente dos profissionais que atuam na área da saúde, assim como também levanta a possibilidade de que possam

ser estudados em outros contextos. Estudos anteriores demonstraram que intervenções baseadas em Mindfulness podem promover um benefício maior em populações com diagnóstico clínico do que em populações sem diagnóstico estabelecido, o que realça os resultados deste trabalho, que poderiam ser mais expressivos ao ser abordada população com diagnóstico. Esse é o primeiro estudo que avaliou esse protocolo específico, abrindo espaço para sua avaliação em outras populações diferentes.

O programa de Mindfulness possui um risco baixo de efeitos não desejados, demandando um tempo de participação em grupo de duas horas a cada semana por oito semanas, associado a 20-30min de práticas individuais em casa. Tendo em vista os possíveis benefícios que podem ocorrer na promoção de saúde no ambiente de trabalho, e até na vida pessoal dos participantes, essa é uma intervenção acessível e de fácil implementação. Intervenções semelhantes estão sendo utilizadas também como estratégia de prevenção de recorrência de depressão, por atuar em mecanismos cognitivos que costumam levar a uma espiral descendente entre mudanças de humor, pensamentos, sensações físicas e emoções. A tomada de consciência do processo possibilita a prática de estratégias de desengajamento, evitando a entrada nessa espiral.

Identificar marcadores biológicos de processos e mudanças psicológicas pode auxiliar no aprimoramento de estratégias terapêuticas, tanto comportamentais quanto farmacológicas. Como os sintomas depressivos apresentam uma ligação com os níveis das monoaminas, identificar se ocorrem mudanças em seus níveis podem fornecer informações valiosas sobre seus mecanismos de ação. Com essa intenção, a melatonina apresenta-se como uma possibilidade de obter informações sobre os níveis das monoaminas, por ter o controle de sua produção mediado por inervação noradrenérgica na pineal. Os seus níveis podem ser estimados fidedignamente através da dosagem de seu principal metabólito, a 6-Sulfatoximelatonina, de excreção urinária, representando uma avaliação de fácil execução.

Os níveis urinários da 6-sulfatoximelatonina foram avaliados antes e depois da participação no programa *Mindfulness for Stress*, no período noturno, visando detectar alguma alteração que indicasse mudança nas monoaminas. Os níveis posteriores à participação no programa não diferiram das medidas anteriores, gerando espaço para a hipótese de que o efeito sobre os sintomas depressivos e psiquiátricos produzida

pela intervenção não se dê pela alteração das monoaminas que afetam a regulação da produção da melatonina. Uma outra hipótese é de que essa atuação nas monoaminas, por ser gradual, gere um processo de autorregulação do sistema melatoninérgico, que se adapta às mudanças ocorridas retornando aos patamares de secreção da melatonina anteriores ao início do programa, mesmo em face a mudanças no tônus noradrenérgico.

Também estudamos uma população com diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior, acompanhando seu tratamento medicamentoso por um período de oito semanas. Como o antidepressivo altera o balanço das monoaminas cerebrais, a intenção com esse acompanhamento foi avaliar a hipótese de que a melatonina, por sofrer regulação de sua secreção através de inervação noradrenérgica na pineal, pudesse fornecer informações a respeito de como esse sistema responde agudamente à administração de antidepressivo. Essa resposta foi avaliada através da mensuração do principal metabólito urinário da melatonina, 6-Sulfatoximelatonina, antes e logo após o início do uso da medicação, e suas variações analisadas como potencial preditor da resposta terapêutica após 28 dias de administração do fármaco.

Identificamos um padrão de variação em seus níveis que permitiu diferenciar com boa sensibilidade e especificidade o grupo de participantes que responderam clinicamente após quatro semanas de tratamento dos que não apresentaram essa resposta. A adoção deste teste como rotina ao iniciar terapêutica farmacológica antidepressiva pode ser um avanço bastante significativo no tratamento da depressão, por ser de custo pequeno frente aos possíveis benefícios do ajuste individual precoce do tratamento, com encurtamento do hiato entre a busca de tratamento e a melhora dos sintomas.

As estratégias de tratamento para sintomas depressivos devem ser implementadas levando em conta fatores pessoais do paciente, como motivação, tempo, questões financeiras, a visão sobre a origem das dificuldades e os fatores que podem influenciar na capacidade de implementar mudanças em sua vida. A adesão e o engajamento dos pacientes são aumentados pela participação na elaboração do plano de tratamento e um senso de responsabilidade compartilhada em seu desenvolvimento.

Para tanto, é interessante poder escolher entre abordagens farmacológicas ou não farmacológicas, ou pela associação de ambas, baseado em evidências de sua

eficácia, havendo contribuições importantes nessa tese para esse processo de escolha. A abordagem *Mindfulness for Stress* apresentou redução significativa em sintomas depressivos e psiquiátricos, sendo uma opção disponível para ser empregada com essa finalidade.

A possibilidade do uso da dosagem da 6-Sulfatoximelatonina para antever com maior sensibilidade e especificidade a resposta ao tratamento farmacológico é um elemento que possibilita um ajuste terapêutico precoce, aumentando a eficácia do tratamento. Esse elemento reduz o tempo e a intensidade dos sintomas, permitindo menor prejuízo à vida dos pacientes, nos âmbitos pessoal e ocupacional.

## REFERÊNCIAS

1. WHO | Depression [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016 Sep;61(9):510–23.
3. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2014 Sep;36(3):262–70.
4. Nunes MA, Pinheiro AP, Bessel M, Brunoni AR, Kemp AH, Benseñor IM, et al. Common mental disorders and sociodemographic characteristics: baseline findings of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;38(2):91–7.
5. Murray CJL, Lopez AD, Organization WH, Bank W, Health HS of P. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary. 1996 [cited 2017 Sep 30]; Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/41864>
6. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. The Epidemiological Modelling of Major Depressive Disorder: Application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLOS ONE*. 2013 Jul 29;8(7):e69637.
7. Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb;76(2):155–62.
8. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO

- World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011 Dec;16(12):1234–46.
9. Judd LL, Akiskal HS. Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*. 2000 Jan;33(1):3–7.
  10. Depressive Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2017 Sep 30]. (DSM Library). Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04>
  11. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Oct;23(7):571–85.
  12. Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Oct;18(10):701–11.
  13. Garnefski N, van Egmond M, Straatman A. The influence of early and recent life stress on severity of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1990 Mar 1;81(3):295–301.
  14. Hasel KM, Besharat MA, Abdolhoseini A, Nasab SA, Niknam S. Relationships of Personality Factors to Perceived Stress, Depression, and Oral Lichen Planus Severity. *Int J Behav Med*. 2013 Jun 1;20(2):286–92.
  15. Darnaudéry M, Maccari S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res Rev*. 2008 Mar;57(2):571–85.
  16. Monroe SM, Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull*. 1991 Nov;110(3):406–25.
  17. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:293–319.
  18. Wisco BE, Nolen-Hoeksema S. Ruminative response style. In: *Risk Factors in*



- Depression. San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press; 2008. p. 221–36.
19. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol.* 1991 Nov;100(4):569–82.
  20. Iliceto P, Pompili M, Spencer-Thomas S, Ferracuti S, Erbutto D, Lester D, et al. Occupational stress and psychopathology in health professionals: An explorative study with the Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model approach. *Stress.* 2013 Mar;16(2):143–52.
  21. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, Sinsky C, Satele D, Sloan J, et al. Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Balance in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc.* 2015 Dec;90(12):1600–13.
  22. Rabatin J, Williams E, Baier Manwell L, Schwartz MD, Brown RL, Linzer M. Predictors and Outcomes of Burnout in Primary Care Physicians. *J Prim Care Community Health.* 2016 Jan;7(1):41–3.
  23. O’Dea B, O’Connor P, Lydon S, Murphy AW. Prevalence of burnout among Irish general practitioners: a cross-sectional study. *Ir J Med Sci.* 2017 May;186(2):447–53.
  24. da Silva ATC, Lopes C de S, Susser E, Menezes PR. Work-Related Depression in Primary Care Teams in Brazil. *Am J Public Health.* 2016 Nov;106(11):1990–7.
  25. Andrade LH, Wang Y-P, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLOS ONE.* 2012 Feb 14;7(2):e31879.
  26. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 2010 Jan 6;303(1):47–53.
  27. Farah WH, Alsawas M, Mainou M, Alahdab F, Farah MH, Ahmed AT, et al. Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence

map. *Evid Based Med*. 2016 Dec;21(6):214–21.

28. Clarke K, Mayo-Wilson E, Kenny J, Pilling S. Can non-pharmacological interventions prevent relapse in adults who have recovered from depression? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev*. 2015 Jul;39:58–70.
29. Keng S-L, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: a review of empirical studies. *Clin Psychol Rev*. 2011 Aug;31(6):1041–56.
30. Kabat-Zinn J. Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. Delta Trade Paperbacks; 1991.
31. Demarzo MMP, Marin A, Padula Anderson MI, De Castro Filho ED, Kidd M. [Development of standards for education and training in family and community medicine - contributions by WONCA IberoAmerica (CIMF)]. *Aten Primaria*. 2011 Feb;43(2):100–3.
32. Beck AT, Clark DA. An information processing model of anxiety: automatic and strategic processes. *Behav Res Ther*. 1997 Jan;35(1):49–58.
33. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol*. 2000 Aug;109(3):504–11.
34. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The Effect of Mindfulness-Based Therapy on Anxiety and Depression: A Meta-Analytic Review. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Apr;78(2):169–83.
35. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PloS One*. 2014;9(4):e96110.
36. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of

- depressive relapse/recurrence: results of a randomised controlled trial (the PREVENT study). *Health Technol Assess Winch Engl*. 2015 Sep;19(73):1–124.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines [CG90]. Published date: October 2009. Last updated: April 2016 [Internet]. 2009 [cited 2016 May 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance#stepped-care>
  38. Jha AP, Krompinger J, Baime MJ. Mindfulness training modifies subsystems of attention. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2007 Jun;7(2):109–19.
  39. Creswell JD, Way BM, Eisenberger NI, Lieberman MD. Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosom Med*. 2007 Aug;69(6):560–5.
  40. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol*. 2003 Apr;84(4):822–48.
  41. Jain S, Shapiro SL, Swanick S, Roesch SC, Mills PJ, Bell I, et al. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2007 Feb;33(1):11–21.
  42. Ramel W, Goldin PR, Carmona PE, McQuaid JR. The Effects of Mindfulness Meditation on Cognitive Processes and Affect in Patients with Past Depression. *Cogn Ther Res*. 2004 Aug 1;28(4):433–55.
  43. Ditto B, Eclache M, Goldman N. Short-term autonomic and cardiovascular effects of mindfulness body scan meditation. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2006 Dec;32(3):227–34.
  44. Tooley GA, Armstrong SM, Norman TR, Sali A. Acute increases in night-time plasma melatonin levels following a period of meditation. *Biol Psychol*. 2000 May;53(1):69–78.
  45. Massion AO, Teas J, Hebert JR, Wertheimer MD, Kabat-Zinn J. Meditation,

melatonin and breast/prostate cancer: hypothesis and preliminary data. *Med Hypotheses*. 1995 Jan;44(1):39–46.

46. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):11–24.
47. Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*. 2008 Aug 19;71(8):594–8.
48. Quintero JE, Kuhlman SJ, McMahon DG. The biological clock nucleus: a multiphasic oscillator network regulated by light. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Sep 3;23(22):8070–6.
49. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. 2003 Jun;55(2):325–95.
50. Franey C, Aldhous M, Burton S, Checkley S, Arendt J. Acute treatment with desipramine stimulates melatonin and 6-sulphatoxy melatonin production in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 Jul;22(1):73–9.
51. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem*. 1987 Aug;33(8):1343–8.
52. Markus RP, Franco DG, Carvalho LA, Gentil V, Gorenstein C. Acute increase in urinary 6-sulfatoxymelatonin after clomipramine, as a predictive measure for emotional improvement. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010 Jun;24(6):855–60.
53. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Feb;37(2):181–6.
54. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):21–37.
55. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep PR*. 2009 Jun;61(3):383–410.

56. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr;12(4):331–59.
57. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905–17.
58. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(10):1.
59. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 2017 Sep;54(7):4847–65.
60. Szabo ST, de Montigny C, Blier P. Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers. *Br J Pharmacol*. 1999 Feb;126(3):568–71.
61. Szabo ST, de Montigny C, Blier P. Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000 Mar;3(1):1–11.
62. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Nov;19(11):772–7.
63. Paslakis G, Heuser I, Schweiger U, Deuschle M. A single DEX/CRH test in male drug-free depressed patients is associated with the clinical response to treatment with fluoxetine. *J Psychiatr Res*. 2010 Dec;44(16):1154–7.
64. Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, Bocchio-Chiavetto L, Riva MA, MRC ImmunoPsychiatry Consortium, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1- $\beta$  mRNA Levels Accurately Predict

Treatment Response in Depressed Patients. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2016 Jun 6;

65. Hidalgo MPL, Caumo W, Dantas G, Franco DG, Torres IL da S, Pezzi J, et al. 6-Sulfatoxymelatonin as a predictor of clinical outcome in depressive patients. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Apr;26(3):252–7.
66. Sheline Y, Bardgett ME, Csernansky JG. Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1997 Feb;17(1):11–4.
67. Potter WZ, Scheinin M, Golden RN, Rudorfer MV, Cowdry RW, Calil HM, et al. Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. Lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Dec;42(12):1171–7.
68. Mårtensson B, Nyberg S, Toresson G, Brodin E, Bertilsson L. Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Jun;79(6):586–96.

## ANEXOS

### *TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO*

Convidamos você para participar do estudo “Cronobiologia e Meditação Mindfulness”, que intenciona verificar o efeito do treinamento em meditação de atenção plena sobre os ritmos sono/vigília, particularmente na produção de melatonina. Pesquisas indicam que essa meditação pode ter efeitos positivos na saúde física e mental do ser humano.

**PROCEDIMENTOS:** se você aceitar participar, será no primeiro momento sorteado entre dois grupos: o grupo que receberá o treinamento no primeiro momento, sendo as avaliações realizadas antes e logo após o treinamento em meditação, ou para o grupo controle, que fará duas avaliações, com intervalo de oito semanas entre elas, antes de receber o treinamento. Após o final da coleta de dados de ambos os grupos, o participante do grupo controle poderá realizar o treinamento em meditação, tendo seus dados novamente coletados após o treinamento.

A sua participação no estudo será preencher questionários que avaliarão sintomas de doenças emocionais, bem como realizar uma coleta de urina. Você também será convidado a utilizar um instrumento, semelhante a um relógio de pulso (actígrafo). O actígrafo não é invasivo e será utilizado por um período de 7 dias. Esse equipamento serve para registrar os períodos de repouso ou de atividade, a sua temperatura e a quantidade de luz que ele está exposto durante o dia ou noite. Todo esse material será exclusivamente utilizado para obtenção dos dados propostos nesse projeto. O tempo estimado para realização do primeiro encontro é de no máximo 60 minutos.

Após essa avaliação, terá início o treinamento de meditação, que envolverá oito encontros semanais, em grupos de 10 a 15 participantes, conduzidos pela psicóloga Daniela da Silva Sopezki e pelo psiquiatra Leandro Timm Pizutti. As sessões durarão cerca de duas horas, sendo composta de: instruções, meditações guiadas, debates breves sobre as vivências e orientações para a semana até o próximo encontro. Também serão fornecidos CDs com meditações guiadas para utilização pelos participantes ao longo das semanas.

Após esse período de oito semanas de treinamento você realizará novamente a coleta de urina e será convidado a utilizar o actígrafo pelo período de 7 dias.

**POSSÍVEIS BENEFÍCIOS, RISCOS E DESCONFORTOS:** os resultados do presente estudo poderão auxiliar no planejamento de estratégias comportamentais para alterações do ritmo circadiano. Além disso, os dados poderão servir como base aos programas preventivos para transtornos psiquiátricos, em diferentes níveis de atenção à saúde, pela potencial melhora dos ritmos biológicos. Não são conhecidos riscos associados aos procedimentos previstos, podendo ocorrer desconfortos pela conscientização de características da estrutura da personalidade de cada participante, oriunda da atenção aos pensamentos e sensações físicas no momento da meditação. Profissionais capacitados para desenvolver o treinamento estarão presentes, podendo detectar e auxiliar em desconfortos emocionais que a meditação possa evocar.

**VOLUNTARIEDADE:** a participação no estudo é totalmente voluntária e a desistência não implicará nenhum tipo de prejuízo para o participante. A participação no estudo não está associada a nenhum tipo de avaliação profissional ou de desempenho.

**CUSTEIO:** Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

**DIREITO DE DESISTÊNCIA:** você tem toda a liberdade de desistir de participar do presente estudo a qualquer momento.

**PRIVACIDADE:** os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes, sendo que todas as informações obtidas nesse estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, com os resultados divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

A pesquisadora responsável por este projeto é a Professora Maria Paz Loayza Hidalgo, que pode ser encontrada no telefone (51)3359 8849, do Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da mesma Instituição, que aprovou a realização desta pesquisa, também pode ser contatado para qualquer esclarecimento através do telefone (51)3359 7640, das 8h às 17h, bem como o CEP da Secretaria Municipal da Saúde da Prefeitura de Porto Alegre pelo fone (51)3289 5517, R. Capitão Montanha, 27 – 7º andar, das 9h às 12h e das 14h às 16h.

Declaro que fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito dos procedimentos e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O psiquiatra Leandro Timm Pizutti certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa. Face estas informações, aceito participar neste estudo.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Local e Data: \_\_\_\_\_



**QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E OCUPACIONAL 1.**

Nº: \_\_\_\_\_

Por favor, responda com sinceridade. Os resultados deste estudo podem influenciar a tomada de decisões sobre políticas de saúde ocupacional para profissionais da atenção primária à saúde (APS), por meio de programas de prevenção e promoção da saúde. Suas respostas podem contribuir para a construção de ambientes de trabalho mais agradáveis e saudáveis.

2. DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_

3. IDADE \_\_\_\_\_

4. SEXO: 1( ) masculino      2( ) feminino

**5. QUAL O SEU NÍVEL DE ESCOLARIDADE?**

1( ) fundamental incompleto (fiz até \_\_\_\_ série);

4( ) ensino médio completo;

2( ) fundamental completo;

5( ) ensino superior

\_\_\_\_\_semestres

3( ) ensino médio incompleto(fiz até \_\_\_\_ série);

6( ) pós-graduação

\_\_\_\_\_semestres

**6. QUAL É A SUA ATUAÇÃO PROFISSIONAL PRINCIPAL?**

1( ) medicina

2( ) enfermagem

3( ) serviço social

4( ) psicologia

5( )

odontologia

6( ) auxiliar / técnico em enfermagem

7( ) agente de saúde

8( ) outra:

\_\_\_\_\_

**7. ONDE É A SUA ATUAÇÃO PROFISSIONAL PRINCIPAL ATUAL:**

1( ) Estratégia de Saúde da Família

2( ) Unidade Básica de Saúde

3( ) NASF

4( ) Outra: \_\_\_\_\_

**8. ESCREVA OS ASPECTOS NEGATIVOS DE SEU TRABALHO, QUE GERAM MAL-ESTAR:**

**9. ESCREVA OS ASPECTOS POSITIVOS DE SEU TRABALHO, QUE GERAM BEM-ESTAR:**

**10. Situação familiar:**

- 1( ) Solteiro      2( ) Casado (ou União Estável)      3( ) Divorciado      4( ) Viúvo  
 5( ) Outros. Qual? \_\_\_\_\_

**11. Com relação à sua religião/ crença/ doutrina, você se considera...**

- 1( ) Católico      2( ) Protestante      3( ) Espírita      4( ) Judeu      5( ) Ateu  
 6( ) Muçulmano      7( ) Umbandista      8( ) Evangélico      9( ) Budista      10( ) Outro  
 11( ) Sem religião, mas espiritualizado

**12. Número de dependentes sobre sua responsabilidade: \_\_\_\_\_**

**13. Número total de anos trabalhados até hoje: \_\_\_\_\_**

**14. Número de anos trabalhados no posto de trabalho atual: \_\_\_\_\_**

**15. Posto de trabalho atual: \_\_\_\_\_**

**16. Contrato de trabalho:** 1( ) CLT    2( ) Estatutário

**17. Tipo de contrato de trabalho:** 1( ) Tempo Completo    2( ) Tempo Parcial

18. Nº de horas semanais dedicadas ao trabalho (incluindo reuniões, atividades formativas, plantões ):\_\_\_\_\_horas

19. Nível médio de salário mensal \_\_\_\_\_ reais

20. Tem dificuldades econômicas ao chegar no final do mês?

1( ) Nunca                              3( ) Muitas vezes                              5( ) Sempre

2( ) Alguma vez                              4( ) Quase sempre

21. Durante o último ano, você teve que se ausentar do trabalho por motivo de doença?

1( ) Não      2( ) Sim

22. Em caso afirmativo, indique o número aproximado de dias totais que devido a problemas de saúde você se ausentou do posto de trabalho durante o último ano:\_\_\_\_\_dias.

23. Passou por alguma mudança importante recentemente (filhos, trabalho, vida conjugal, outra)?

1( ) Não      2( ) Sim      Qual? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

24. Você tem algum problema de saúde? 1 ( ) Não      2 ( ) Sim

Qual/ quais?\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

25. Está em uso contínuo de medicamentos: 1 ( ) Não      2 ( ) Sim

Qual o princípio ativo/ dose diária: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

26. Realiza algum outro tratamento de saúde não medicamentoso: 1( ) Não 2( ) Sim

Qual/ quais? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**INVENTÁRIO BECK DE DEPRESSÃO**  
GRUPO DE PESQUISA EM CRONOBIOLOGIA

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

Leia todas as afirmações em cada grupo e marque aquela que melhor descreve a maneira como você tem se sentido.

#1

0. ( ) Não me sinto triste.  
1. ( ) Sinto-me melancólico(a) ou triste.  
2. ( ) Estou sempre triste e não consigo sair disso.  
3. ( ) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

#2

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

#3

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

#4

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

#5

0. ( ) Não me sinto especialmente culpado.  
1. ( ) Eu me sinto culpado às vezes.  
2. ( ) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.  
3. ( ) Eu me sinto sempre culpado.

#6

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

#7

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

#8

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

#9

0. ( ) Não tenho quaisquer idéias de me matar.  
1. ( ) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
2. ( ) Gostaria de me matar.  
3. ( ) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

#10

0. ( ) Não choro mais do que habitual.  
1. ( ) Choro mais agora do que costumava.  
2. ( ) Agora, choro o tempo todo.  
3. ( ) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

#11

0. ( ) Não sou mais irritado agora do que já fui.  
1. ( ) Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.  
2. ( ) Atualmente me sinto irritado o tempo todo.  
3. ( ) Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

#12

0. ( ) Não perdi o interesse nas outras pessoas.  
1. ( ) Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  
2. ( ) Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  
3. ( ) Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

#13

0. ( ) Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  
1. ( ) Adio minhas decisões mais do que costumava.  
2. ( ) Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3. ( ) Não consigo mais tomar decisões.

#14

0. ( ) Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1. ( ) Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2. ( ) Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3. ( ) Considero-me feio.

#15

0. ( ) Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
1. ( ) Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2. ( ) Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
3. ( ) Não consigo fazer nenhum trabalho.

#16

0. ( ) Durmo tão bem quanto de hábito.  
1. ( ) Não durmo tão bem quanto costumava.  
2. ( ) Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
3. ( ) Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

#17

0. ( ) Não fico mais cansado que de hábito.  
1. ( ) Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2. ( ) Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
3. ( ) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

#18

0. ( ) Meu apetite não está pior do que de hábito.  
1. ( ) Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2. ( ) Meu apetite está muito pior agora.  
3. ( ) Não tenho mais nenhum apetite.

#19

0. ( ) Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
1. ( ) Perdi mais do que 2,5 quilos.  
2. ( ) Perdi mais do que 5 quilos.  
3. ( ) Perdi mais do que 7,5 quilos.  
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: ( ) sim ( ) não

#20

0. ( ) Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  
1. ( ) Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.  
2. ( ) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  
3. ( ) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

#21

0. ( ) Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.  
1. ( ) Estou menos interessado por sexo que costumava.  
2. ( ) Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  
3. ( ) Perdi completamente o interesse por sexo.

## QUESTIONÁRIO DE AUTO RELATO (SRQ-20)

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOBIOLOGIA

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Testagem:

Entrevistador: \_\_\_\_\_

Nº no Banco:

Responda às seguintes perguntas a respeito da sua saúde.

1. Você tem dores de cabeça com frequência?	( ) SIM	( ) NÃO
2. Tem falta de apetite?	( ) SIM	( ) NÃO
3. Dorme mal?	( ) SIM	( ) NÃO
4. Fica com medo com facilidade?	( ) SIM	( ) NÃO
5. Suas mãos tremem?	( ) SIM	( ) NÃO
6. Se sente nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)?	( ) SIM	( ) NÃO
7. Tem problema digestivo?	( ) SIM	( ) NÃO
8. Você NÃO consegue pensar com clareza?	( ) CONCORDO	( ) NÃO CONCORDO
9. Sente-se infeliz?	( ) SIM	( ) NÃO
10. Chora mais que o comum?	( ) SIM	( ) NÃO
11. Acha difícil gostar de suas atividades diárias?	( ) SIM	( ) NÃO
12. Acha difícil tomar decisões?	( ) SIM	( ) NÃO
13. Seu trabalho diário é um sofrimento? (tormento)?	( ) SIM	( ) NÃO
14. Você NÃO é capaz de ter um papel útil na vida?	( ) CONCORDO	( ) NÃO CONCORDO
15. Perdeu interesse nas coisas?	( ) SIM	( ) NÃO
16. Acha que é uma pessoa que não vale nada?	( ) SIM	( ) NÃO
17. O pensamento de acabar com a vida já passou por sua cabeça?	( ) SIM	( ) NÃO
18. Se sente cansado(a) todo o tempo?	( ) SIM	( ) NÃO
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?	( ) SIM	( ) NÃO
20. Fica cansado(a) com facilidade?	( ) SIM	( ) NÃO

### Escala de Afeto Positivo e Afeto Negativo – Versão Reduzida (PANAS)

A seguir você vai encontrar uma lista de palavras que descrevem diferentes sentimentos e emoções. Leia cada item e depois marque a resposta adequada no espaço ao lado da palavra. Indique até que ponto você tem se sentido desta forma ultimamente.

	1 nem um pouco	2 um pouco	3 moderadamente	4 bastante	5 extremamente
01. Aflito					
02. Amedrontado					
03. Angustiado					
04. Animado					
05. Apreensivo					
06. Assustado					
07. Chateado					
08. Cuidadoso					
09. Culpado					
10. Dinâmico					
11. Entusiasmado					
12. Estimulado					
13. Inquieto					
14. Inspirado					
15. Medroso					
16. Nervoso					
17. Orgulhoso					
18. Perturbado					
19. Poderoso					
20. Preocupado					
21. Produtivo					
22. Zeloso					

### AUTOCOMPAIXAO (Como eu geralmente lido comigo em momentos difíceis)

Por favor, leia cada frase com cuidado antes de responder. À esquerda de cada frase, indique com que frequência você se comporta da forma descrita, usando a seguinte escala:

Quase nunca				Quase sempre
1	2	3	4	5

- \_\_\_ 1. Sou realmente crítico e severo com meus próprios erros e defeitos.
- \_\_\_ 2. Quando fico “pra baixo”, não consigo parar de pensar em tudo que está errado comigo.
- \_\_\_ 3. Quando as coisas vão mal para mim, vejo as dificuldades como parte da vida e que acontecem com todo mundo.
- \_\_\_ 4. Quando penso nos meus defeitos, eu me sinto realmente isolado do resto do mundo.
- \_\_\_ 5. Tento ser amável comigo quando me sinto emocionalmente mal.
- \_\_\_ 6. Quando eu falho em algo importante para mim, fico totalmente consumido por sentimentos de incompetência.
- \_\_\_ 7. Quando me sinto realmente mal, lembro que há outras pessoas no mundo se sentindo como eu.
- \_\_\_ 8. Quando as coisas estão realmente difíceis, costumo ser duro comigo mesmo.
- \_\_\_ 9. Quando algo me deixa aborrecido, tento buscar equilíbrio emocional.
- \_\_\_ 10. Quando percebo que fui inadequado, tento lembrar que a maioria das pessoas também passa por isso.
- \_\_\_ 11. Sou intolerante e impaciente com os aspectos de que não gosto na minha personalidade.
- \_\_\_ 12. Quando estou passando por um momento realmente difícil, eu me dou o apoio e o cuidado de que preciso.
- \_\_\_ 13. Quando fico “pra baixo”, sinto que a maioria das pessoas é mais feliz do que eu.
- \_\_\_ 14. Quando algo doloroso acontece, tento ver a situação de forma equilibrada.
- \_\_\_ 15. Tento entender meus defeitos como parte da condição humana.
- \_\_\_ 16. Quando vejo características que eu não gosto em mim, sou duro comigo mesmo.
- \_\_\_ 17. Quando eu falho em algo importante para mim, tento ver as coisas por outro ângulo.
- \_\_\_ 18. Quando passo por dificuldades emocionais, costumo pensar que as coisas são mais fáceis para as outras pessoas.
- \_\_\_ 19. Sou bondoso comigo quando estou passando por algum sofrimento.
- \_\_\_ 20. Quando algo me deixa incomodado, sou completamente tomado por sentimentos negativos.
- \_\_\_ 21. Costumo ser um pouco insensível comigo quando estou sofrendo.
- \_\_\_ 22. Quando fico “pra baixo”, tento aceitar e entender meus sentimentos.
- \_\_\_ 23. Sou tolerante com meus próprios erros e defeitos.
- \_\_\_ 24. Quando algo doloroso acontece comigo, costumo reagir de forma exagerada.
- \_\_\_ 25. Quando eu falho em algo importante para mim, costumo me sentir muito sozinho nessa situação.
- \_\_\_ 26. Tento ser compreensivo e paciente com os aspectos da minha personalidade dos quais não gosto.

### QUESTIONÁRIO DAS FACETAS DE MINDFULNESS (FFMQ-BR)

**Instrução:** Por favor, circule a resposta que melhor descreva a frequência com que as sentenças são verdadeiras para você.

		<i>Nunca ou raramente verdadeiro</i>	<i>Às vezes verdadeiro</i>	<i>Não tenho certeza</i>	<i>Normalmente verdadeiro</i>	<i>Quase sempre ou sempre verdadeiro</i>
1	Quando estou caminhando, eu deliberadamente percebo as sensações do meu corpo em movimento.	1	2	3	4	5
2	Sou bom para encontrar palavras que descrevam os meus sentimentos.	1	2	3	4	5
3	Eu me critico por ter emoções irracionais ou inapropriadas.	1	2	3	4	5
4	Eu percebo meus sentimentos e emoções sem ter que reagir a eles.	1	2	3	4	5
5	Quando faço algo, minha mente voa e me distraio facilmente.	1	2	3	4	5
6	Quando eu tomo banho, eu fico alerta às sensações da água no meu corpo.	1	2	3	4	5
7	Eu consigo facilmente descrever minhas crenças, opiniões e expectativas em palavras.	1	2	3	4	5
8	Eu não presto atenção no que faço porque fico sonhando acordado, preocupado com outras coisas ou distraído.	1	2	3	4	5
9	Eu observo meus sentimentos sem me perder neles.	1	2	3	4	5



10	Eu digo a mim mesmo que eu não deveria me sentir da forma como estou me sentindo.	1	2	3	4	5
11	Eu percebo como a comida e a bebida afetam meus pensamentos, sensações corporais e emoções.	1	2	3	4	5
12	É difícil para mim encontrar palavras para descrever o que estou pensando.	1	2	3	4	5
13	Eu me distraio facilmente.	1	2	3	4	5
14	Eu acredito que alguns dos meus pensamentos são maus ou anormais e eu não deveria pensar daquela forma.	1	2	3	4	5
15	Eu presto atenção em sensações, tais como o vento em meus cabelos ou o sol no meu rosto.	1	2	3	4	5
16	Eu tenho problemas para encontrar as palavras certas para expressar como me sinto sobre as coisas.	1	2	3	4	5
17	Eu faço julgamentos sobre se meus pensamentos são bons ou maus.	1	2	3	4	5
18	Eu acho difícil permanecer focado no que está acontecendo no momento presente.	1	2	3	4	5
19	Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu "dou um passo atrás" e tomo consciência do pensamento ou imagem sem ser levado por eles.	1	2	3	4	5
20	Eu presto atenção aos sons, tais como o <del>tic tac</del> do relógio,	1	2	3	4	5

	o canto dos pássaros ou dos carros passando.					
21	Em situações difíceis, eu consigo fazer uma pausa, sem reagir imediatamente.	1	2	3	4	5
22	Quando tenho uma sensação no meu corpo, é difícil para mim descrevê-la porque não consigo encontrar as palavras certas.	1	2	3	4	5
23	Parece que eu estou "funcionando no piloto automático" sem muita consciência do que estou fazendo.	1	2	3	4	5
24	Geralmente, quando tenho imagens ou pensamentos ruins, eu me sinto calmo logo depois.	1	2	3	4	5
25	Eu digo a mim mesmo que eu não deveria pensar da forma como estou pensando.	1	2	3	4	5
26	Eu percebo o cheiro e o aroma das coisas.	1	2	3	4	5
27	Mesmo quando me sinto terrivelmente aborrecido, consigo encontrar uma maneira de me expressar em palavras.	1	2	3	4	5
28	Eu realizo atividades apressadamente sem estar realmente atento a elas.	1	2	3	4	5
29	Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos aflitivos, eu sou capaz de apenas notá-los, sem reagir a eles.	1	2	3	4	5

30	Eu acho que algumas das minhas emoções são más ou inapropriadas e eu não deveria senti-las.	1	2	3	4	5
31	Eu percebo elementos visuais na arte ou na natureza tais como: cores, formatos, texturas ou padrões de luz e sombra.	1	2	3	4	5
32	Minha tendência natural é colocar minhas experiências em palavras.	1	2	3	4	5
33	Geralmente, quando eu tenho imagens ou pensamentos ruins, eu apenas os percebo e os deixo ir.	1	2	3	4	5
34	Eu realizo tarefas automaticamente, sem prestar atenção no que estou fazendo.	1	2	3	4	5
35	Normalmente quando tenho pensamentos ruins ou imagens estressantes, eu me julgo como bom ou mau, dependendo do tipo de imagens ou pensamentos.	1	2	3	4	5
36	Eu presto atenção em como minhas emoções afetam meus pensamentos e comportamento.	1	2	3	4	5
37	Normalmente eu consigo descrever detalhadamente como me sinto no momento presente.	1	2	3	4	5
38	Eu me pego fazendo coisas sem prestar atenção a elas.	1	2	3	4	5
39	Eu me reprovo quando tenho ideias irracionais.	1	2	3	4	5

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Preditores Cronobiológicos de Melhora na Depressão Unipolar

#### **INSTITUIÇÕES:**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Laboratório de Cronobiologia do HCPA

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa, com duração de sete semanas, que objetiva avaliar aspectos relacionados aos chamados ritmos biológicos e buscará prever, já nos primeiros dias de uso, se uma medicação antidepressiva irá funcionar mais adiante.

**PROCEDIMENTOS:** A sua participação no estudo será preencher questionários que avaliarão seus sintomas de humor, sua saúde física e emocional e testes cognitivos. Você fará um exame de ressonância magnética de crânio, coleta de urina, sangue e saliva antes de iniciar o tratamento e 4 semanas após o início do mesmo. No dia seguinte ao início do estudo você também fará uma coleta de urina. Você também será convidado a utilizar um instrumento, semelhante a um relógio de pulso (actígrafo). O actígrafo não é invasivo e será utilizado por um período de 7 dias. Esse equipamento serve para registrar os períodos de repouso ou de atividade, a sua temperatura e a quantidade de luz que ele está exposto durante o dia ou noite. Todo esse material será exclusivamente utilizado para obtenção dos dados propostos nesse projeto. O tempo estimado para realização do primeiro encontro é em torno de 60 minutos. No segundo encontro, você responderá alguns questionários, fará exames e receberá as medicações para iniciar o tratamento. As medicações utilizadas são um antidepressivo, melatonina e placebo (cápsula igual a do medicamento, mas que contém uma substância sem efeito). Durante todo o tratamento você receberá pelo menos um medicamento, nunca ficando apenas com placebo. As consultas seguintes serão marcadas a cada 2 semanas até completar 6 semanas. A partir de então, você será acompanhado conforme as rotinas da Unidade Básica de Saúde do HCPA ou da instituição onde você vinha sendo atendido.

**POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:** Sua participação nessa pesquisa é voluntária e não implica maiores riscos, uma vez que serão utilizadas medicações aprovadas para uso. Durante o estudo você será monitorado por médico psiquiatra que tem experiência com o uso de tais medicações e de seus efeitos colaterais. Você poderá sentir algum desconforto na coleta de exames, assim como no preenchimento das escalas. A coleta de sangue será feita por profissional experiente, mas poderá surgir uma pequena mancha roxa na pele no local da punção.

**POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTA ESTUDO:** Os resultados do presente estudo poderão auxiliar no planejamento de estratégias de tratamento com e sem medicação, para portadores de Transtornos de Humor.

Além disso, os dados poderão servir como base aos programas preventivos para transtornos psiquiátricos, em diferentes níveis de atenção à saúde, pelo potencial auxílio no diagnóstico precoce de resposta a antidepressivo e, possivelmente, no curso da doença.

**DIREITO DE DESISTÊNCIA:** Você tem toda a liberdade de desistir de participar do presente estudo a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada, não afetará qualquer atendimento médico posterior. Nesse caso, você será encaminhado para continuar um tratamento na instituição onde vinha sendo atendido, se assim o desejar.

**PRIVACIDADE:** Todas as informações obtidas nesse estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação.

A pesquisadora responsável por este projeto é a Professora Maria Paz Loayza Hidalgo, que pode ser encontrada no telefone (51) 3359 8849, do Laboratório de Cronobiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Qualquer dúvida pode ser esclarecida através do celular (51) 84273877. O Comitê de Ética em Pesquisa da mesma Instituição, que aprovou a realização desta pesquisa, também pode ser contatado para qualquer esclarecimento através do telefone (51) 3359 8304.

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito dos procedimentos e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. O pesquisador \_\_\_\_\_  
certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações. Aceito participar neste estudo.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do Participante

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável pela obtenção do TCLE

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador responsável pela obtenção do TCLE

### DADOS DEMOGRAFICOS E DE SAÚDE

Nome: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
Endereço (incluir CEP): \_\_\_\_\_  
Idade (anos): \_\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_\_ (é próprio?)  
Escolaridade (ultimo ano completo) \_\_\_\_\_  
Atividade de trabalho: \_\_\_\_\_ Horário de Trabalho: \_\_\_\_\_  
Episódios prévios (TS e Internações): \_\_\_\_\_  
Último tto: \_\_\_\_\_  
Faz(ia) atividade física regular: \_\_\_\_\_  
É trabalhador noturno/turnos ou cuida de familiar à noite: \_\_\_\_\_  
Cuida de criança que ainda não tem sono regular, à noite: \_\_\_\_\_  
DUM (pode estar grávida?): \_\_\_\_\_  
Ciclos regulares (aprox. 28 dias): \_\_\_\_\_  
Numero de pessoas que moram na casa: \_\_\_\_\_  
Fuma? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não Numero de cigarros por dia \_\_\_\_\_  
Tem alguma doença crônica? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não  
1- \_\_\_\_\_  
2- \_\_\_\_\_  
3- \_\_\_\_\_  
4- \_\_\_\_\_  
5- \_\_\_\_\_  
Outras \_\_\_\_\_

Usa medicação? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

1- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
2- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
3- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
4- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
5- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
6- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
7- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_  
8- Nome \_\_\_\_\_ Dose (mg): \_\_\_\_\_ Freqüência de uso: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ ( ) Referida

Altura: \_\_\_\_\_ ( ) Referida

Circunferência da Cintura: \_\_\_\_\_

Utiliza Bebida Alcoólica? 1 ( ) Sim 2 ( ) Não

Tipo ? \_\_\_\_\_ Freqüência? \_\_\_\_\_ Especificar: diário/semanal/mensal

Quantidade? \_\_\_\_\_ Copos \_\_\_\_\_ Garrafas \_\_\_\_\_

Utiliza alguma destas substâncias atualmente ou nos últimos 6 meses:

( ) Maconha ( ) Cocaína  
( ) "Pitico" ( ) Crack  
( ) Ácido ( ) Loló  
( ) Ecstasy ( ) energéticos ( ) outra \_\_\_\_\_



## ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

GRUPO DE PESQUISA EM CRONOBIOLOGIA

Testagem: \_\_\_\_\_  
Nº no Banco: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_

Leia todas as afirmações em cada grupo e marque aquela que melhor descreve a maneira como você tem se sentido.

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

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

#2. SENTIMENTOS DE CULPA

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

#3. SUICÍDIO

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

#4. INSÔNIA INICIAL

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

#5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

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

#6. INSÔNIA TARDIA

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

#7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. ( ) Sem dificuldades.  
1. ( ) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.  
2. ( ) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).  
3. ( ) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).  
4. ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

#8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de

concentração; atividade motora diminuída)

0. ( ) Pensamento e fala normais.  
1. ( ) Leve retardo à entrevista.  
2. ( ) Retardo óbvio à entrevista.  
3. ( ) Entrevista difícil.  
4. ( ) Estupor completo.

#9. AGITAÇÃO

0. ( ) Nenhuma.  
1. ( ) Inquietude.  
2. ( ) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.  
3. ( ) Mexe-se, não consegue sentar quieto.  
4. ( ) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

#10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. ( ) Sem dificuldade.  
1. ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.  
2. ( ) Preocupação com trivialidades.  
3. ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.  
4. ( ) Medos expressos sem serem inquiridos.

#11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

**Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese**

0. ( ) Ausente.  
1. ( ) Leve.  
2. ( ) Moderada.  
3. ( ) Grave.  
4. ( ) Incapacitante.

#12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0. ( ) Nenhum.  
1. ( ) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen.  
2. ( ) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivo

#13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. ( ) Nenhum.  
1. ( ) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.  
2. ( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

#14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais.

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

#15. HIPOCONDRIA

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

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

A. Quando avaliada pela história clínica

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

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

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

# 17. CONSCIÊNCIA

- 0. ( ) Reconhece que está deprimido e doente.
- 1. ( ) Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
- 2. ( ) Nega estar doente.

# 18. VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- 0. ( ) Nenhuma.
- 1. ( ) Pior de manhã.
- 2. ( ) Pior à tarde.

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- 0. ( ) Nenhuma.
- 1. ( ) Leve.
- 2. ( ) Grave.

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

#19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

- 0. ( ) Ausente.
- 1. ( ) Leve.
- 2. ( ) Moderados.
- 3. ( ) Graves.
- 4. ( ) Incapacitantes.

#20. SINTOMAS PARANÓIDES

- 0. ( ) Nenhum.
- 1. ( ) Desconfiança.
- 2. ( ) Idéias de referência.
- 3. ( ) Delírio de referência e perseguição.

#21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- 0. ( ) Nenhum
- 1. ( ) Leves.
- 2. ( ) Graves