



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Internet cognitive behaviour therapy **(iCBT) no tratamento da depressão ligeira a moderada – uma revisão sistemática**

Ana Margarida Veigas Peixoto

Orientado por:

Professora Doutora Filipa Novais

Coorientado por:

Dr. Ricardo Coentre

Março'2021

Resumo

Introdução: A depressão é um dos maiores problemas de saúde pública com os quais a sociedade atual se depara, contudo, o acesso aos cuidados de saúde mental não está ao alcance da população em geral. Uma das soluções atualmente apresentadas pelos cuidados de saúde para melhorar a equidade do acesso ao tratamento é através de programas baseados em terapia cognitivo-comportamental pela internet. Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o efeito das intervenções de *Internet cognitive behaviour therapy* (iCBT) na melhoria de sintomas depressivos ligeiros a moderados bem como a sua influencia na melhoria de: ansiedade, insónia, stress, ideação suicida, deterioração da qualidade de vida e sintomas psicossomáticos.

Materiais e métodos: Efetuou-se pesquisa sistemática nas database *PubMed* e *Web of Science*, através das palavras-chave: *depression, cognitive behaviour therapy, Internet-based treatment, psychoeducation, psychotherapy, iCBT*, tendo sido selecionados 103 artigos. A partir da leitura dos mesmos, selecionaram-se mais 40 artigos. Após seleção e avaliação de qualidade segundo as guidelines PRISMA; foram utilizados e discutidos quinze artigos originais (RCT e coorte) publicados em revistas científicas de *referência* que se referem a um total de 3909 doentes diagnosticados com depressão *major* recrutados em sete países europeus e americano e sujeitos a vários programas de iCBT.

Resultados: Em relação ao *outcome* primário, em 9 destes estudos, a intervenção com iCBT foi estatisticamente superior em termos de melhoria de sintomas depressivos. Nos restante 6 estudos o grupo de intervenção com iCBT e o grupo de controlo não tiveram diferenças estatisticamente significativas. Quanto aos *outcomes* secundários verifica-se que a maioria das intervenções resulta em melhoria dos mesmos, não haja resultados estatisticamente significativos em relação ao do grupo controlo.

Discussão e Conclusão: A terapia cognitivo-comportamental já se demonstrara como tratamento adequado para sintomas depressivos ligeiros a moderados. Estas técnicas fornecidas pela internet apresentam-se como igualmente eficazes na redução de sintomas depressivos, bem como na redução de sintomas associados à depressão. Estas técnicas são então uma alternativa a técnicas tradicionais presenciais, que muitas vezes não são capazes de responder à procura, permitindo fornecer cuidados de saúde mental a um maior número de pessoas.

Palavras-chave: *depression, cognitive behaviour therapy, Internet-based treatment, psychotherapy, iCBT*

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Introduction: Depression is one of the major public health issues present in modern society. However, the access to mental health care is not at general public reach. A recent solution presented by multiple health systems to make the access more equitable is through cognitive-behaviour therapy based programmes delivered by the internet.

This paper pretends to reunite information about the treatment with *Internet cognitive behaviour therapy* (iCBT) and its relevance to fight mild to moderate depression. Its primary *outcome* is the reduction of depressive symptoms and its secondary *outcome* is to evaluate anxiety, insomnia, stress, suicidal ideation, quality of life, and psychosomatic symptoms.

Methods and materials: Research was carried out in the *PubMed* and *Web of Science* databases, using the keywords: *depression, cognitive behavior therapy, Internet-based treatment, psychoeducation, psychotherapy, iCBT*, and 103 articles were selected. After reading them, 40 more articles were selected. After selection and quality control through PRISMA guidelines, fifteen original articles (RCT, cohort), published in leading scientific journals, referring to a total of 3909 patients diagnosed with *major* depression recruited in seven European and American countries and subject to various iCBT programs, were used and discussed.

Results: About the primary *outcome*, in 9 studies the intervention with iCBT was statistically superior in terms of improvement of depressive symptoms. In the other 6 studies, the intervention group and the control group had the same results. In regard of the secondary *outcomes*, the majority of the interventions results are positive results, however these do not diverge from the results in the control group.

Discussion and conclusion: Cognitive-behavioral therapy has been proven before as a proper treatment to mild to moderate depression. These techniques provided through the internet, present themselves as equally effective in reduction of depressive symptoms and others symptoms connected to depression. These programs are an alternative to presential therapy, which are so many times unable to meet demand, allowing more people to have proper treatment to their condition.

Key words: *depression, cognitive behaviour therapy, Internet- based treatment, psychotherapy, iCBT*

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Agradecimentos

Para a realização deste Trabalho Final de Mestrado foi imprescindível a ajuda e orientação do Dr. Ricardo Coentre, meu co-orientador, a quem agradeço pela oportunidade, ensinamentos e acolhimento. Agradeço ainda a disponibilidade da minha orientadora, a Professora Doutora Filipa Novais, por tão pronta e afavelmente me acolher sobre a sua orientação, e por toda a sua ajuda.

Agradeço ainda o apoio de todos os colegas e amigos que me acompanharam ao longo destes anos de curso, e que estiveram ao meu lado nos bons e maus momentos.

E, acima de tudo, um agradecimento especial aos meus pais, Lurdes e Artur, e à minha irmã, Patrícia, por sempre me incentivarem quando eu peço e preciso, me apoiarem nos momentos em que mais preciso e, sobretudo, me ampararem nas alturas em que me perco, e não sei que preciso.

Dedicado ainda a todos os que sofrem de depressão. Que esta revisão sistemática seja um pequeno passo na direção da facilitação do acesso equitativo aos cuidados de saúde mental.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Agradecimentos	4
Índice	5
Glossário:	6
Introdução	8
Materiais e métodos	11
Resultados	12
Discussão	24
Conclusão	28
Bibliografia	29

Glossário:

BAI - Beck Anxiety Inventory (Beck et. al, 2006)

BDI - Beck Depression Inventory (Beck et al. 1996)

BSI - Beck Suicide Ideation Scale (Beck et. al, 1997)

CAU - care as usual

CDMI - complaint-directed mini-interventions

CES-D - Center for Epidemiological Studies Depression Scale (Radloff et al., 1977)

CSG - completely self-guided

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000

EQ-5D - EuroQol visual analog scale (1990)

GAD-7 - Generalized Anxiety Disorder Scale (Spitzer et al., 2006)

GHQ-12 - General Health Questionnaire (Schmitz et al. 1999)

GP - General Practitioner

HADS-A - Hospital Anxiety and Depression Sclae (Zigmond and Snaith 1983)

HRSD-24 - Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton 1960)

iCBT: internet based Cognitive Behavior therapy

IDS-SR - Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (Rush et al., 1996)

ISI - Insomnia Severity Index Questionnaire (Bastien et al. 2001)

JSEQ - Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (Jenkins et al. 1988)

K-10 - Kessler's Self Reported Questionnaire of General psychological distress (Kessler et al. 2002)

LITG - Low-intensity therapist guided

MAC - Monitored attention control

MADRS-S - Montgomery-Asberg DEpression Rating Scale-Self rating version (Montgomery SA, Asberg M.A, 1979)

MDD - Major Depressive Disorder

MGF - Medicina Geral e Familiar

OPE: Online psychoeducation

PCC - Primary Care Centre

PHQ - Patient Health Questionnaire (Kroenke et al., 2002)

PSS-10 - Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1983)

QIDS-C16 - Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Rush et al, 2003)

QOLI - Quality of Life Inventory (Frish et al. 1992)

RCT – Randomized Controlled Trial

SF-12v1 - Health Survey (Gandek et al. 1998)

TAU - Treated as usual

WHO's WellBeing Index - World Health Organization's Wellbeing Index (Primack 2003).

Introdução

A depressão é um dos maiores problemas de saúde que a população mundial enfrenta, estimando-se que, segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 264 milhões de pessoas são atualmente afetadas(1). Trata-se de uma doença com grande impacto a nível pessoal, social e profissional dos doentes, com grande perda de qualidade de vida.

A Depressão Major é uma entidade diagnóstica definida, no *Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.ª edição (DSM-V)*(2), pelos seguintes critérios:

Critério A – cinco ou mais dos seguintes sintomas, num período de duas semanas, e que representem mudança em relação ao funcionamento anterior, sendo que pelo menos um será humor deprimido ou perda de interesse ou prazer:

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias (subjetivo ou por observação direta);
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em quase todas as atividades na maior parte do dia, em quase todos os dias;
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar a fazer dieta ou redução/aumento do apetite, em quase todos os dias;
4. Insónia ou hipersónia, em quase todos os dias;
5. Agitação ou retardo psicomotor, em quase todos os dias (tendo de ser observado por terceiros);
6. Fadiga ou perda de energia, em quase todos os dias;
7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada, em quase todos os dias;
8. Capacidade diminuída de pensar ou de se concentrar ou indecisão, em quase todos os dias;
9. Recorrentes pensamentos de morte, ideação suicida recorrente sem plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Critério B – Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em áreas importantes da vida do indivíduo.

Critério C – O episódio depressivo não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Critério D – O episódio depressivo não é melhor explicado por outro transtorno psiquiátrico.

Critério E – Nunca houve previamente um episódio maníaco ou hipomaníaco.

Enquanto que casos depressivos graves necessitam de medicação, as formas leves a moderadas podem ser tratadas apenas através de psicoterapia. Tal tem-se demonstrado eficaz para o doente, permitindo melhoria dos sintomas e contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida(3).

No entanto, existe atualmente uma grande deficiência no acesso a tratamento por parte destes doentes, principalmente aqueles com sintomas ligeiros ou moderados. Se, por um lado, estes doentes passam despercebidos a familiares e profissionais de saúde por os seus sintomas serem menos evidentes, por outro, os próprios doentes muitas vezes não procuram ajuda. Para tal contribuem fatores como o preconceito no que toca a doenças do foro mental, onde se inclui o medo de estigmatização por parte da sociedade bem como sentimento de fardo e culpa; baixa perceção dos próprios sintomas; desejo de resolver o problema sozinho ou falta de confiança nos sistemas de saúde(4).

No que toca aos serviços de saúde reconhece-se que, apesar do crescente investimento na saúde mental, este é ainda insuficiente. Problema este que é ainda mais evidente em períodos de crises económica e social, como por exemplo, o atual período de pandemia por SARS-COV-2. Consequentemente, é notória a dificuldade em fazer chegar a toda a população serviços especializados em saúde mental, quer por carência de profissionais, nomeadamente psicólogos e psiquiatras, quer por dificuldades geográficas, nomeadamente em regiões mais periféricas e interiores e com menos acessos, que torna ainda mais desigual o acesso da população em geral a estes cuidados(5).

Por estas razões, várias foram as equipas que, ao longo dos últimos anos, se dedicaram a encontrar alternativas às tradicionais consultas de psicoterapia, tão fundamentais no combate à depressão. Desta necessidade, e aproveitando as constantes revoluções na área da informática e computação, surgiram as *Intervenções baseadas na Terapia Cognitivo-comportamental via internet (iCBT)*, que se propõem a ultrapassar as limitações logísticas da terapia presencial, enquanto garantem os mesmos benefícios dos serviços presenciais de psicoterapia.

Internet cognitive behaviour therapy (iCBT) são programas desenhados com base em terapia cognitivo-comportamental, que incluem módulos de psicoeducação e reestruturação comportamental, estratégias para melhorar a insónia e treino de resolução de problemas, no formato de texto, áudio e/ou vídeo fornecidos através da Internet. Alguns deles podem ser unicamente programas de autoajuda, sem intervenção de profissionais, enquanto outros envolvem a guia de psicoterapeutas, e contacto permanente, quer à distância, através de correio eletrónico ou telefone, quer por apoio presencial(6,7).

Nas últimas duas décadas, foram publicadas várias revisões sistemáticas e metanálises que estão em concordância, e que afirmam que as intervenções em que se baseiam os tratamentos online de iCBT podem ser uma solução efetiva no tratamento de sintomas depressivos ligeiros a moderados. Tal verifica-se uma vez que se trata de uma fonte adicional aos cuidados de saúde tradicionais, surgindo num mundo globalizado que, cada vez mais, recorre espontaneamente à internet para resolução de diversos problemas no decurso das suas vidas(8, 9, 10, 11, 12). A evidência sugere que o acesso a estes programas tem maior eficácia quando controlado e guiado por profissionais, tendo semelhante resultado a terapia convencional, ou seja, presencial(13,14,15).

Os iCBT apresentam, como vantagem, o seu baixo custo, alta eficácia, acessibilidade e possibilidade de ser adaptado às necessidades específicas dos doentes, nunca deixando de se basear nas técnicas de terapia estandardizadas e aprovadas. Noutros artigos da especialidade, os doentes que tiveram contacto com esta modalidade referem ainda que fazer esta terapia em casa lhes poupa tempo e lhes confere privacidade, que por si só é uma razão para a maior adesão. Esta abordagem tem como principal vantagem a nível de saúde pública permitir que mais pessoas, simultaneamente, tenham acesso a cuidados de saúde mental, bem que funcionar independente do horário dos profissionais e das instituições(16,17,18).

Por outro lado, algumas desvantagens normalmente apontadas prendem-se com a necessidade dos doentes possuírem alguma literacia informática, nomeadamente, saber utilizar um computador e a Internet, bem como o acesso à mesma, e saberem utilizar os programas de iCBT. Os doentes também apontam a necessidade de motivação e vontade como essencial para a aderência aos módulos, o que acaba por ser uma limitação, uma vez que a desmotivação faz parte da sua condição (depressão). Por fim, é necessário notar que alguns doentes referem que devido à sua personalidade mais reservada, a modalidade de iCBT é menos atrativa que a terapia presencial, reagindo com alguma desconfiança à mesma, principalmente por ser desprovida de contacto humano. Assim, estas razões apontadas fazem pensar que esta modalidade deve ter em consideração os seus potenciais candidatos pelo que nem todos serão os ideais(19).

Uma vez que as revisões sistemáticas anteriores apenas incluíram estudos mais antigos e desde então as técnicas podem ter evoluído e a utilização da internet está ainda mais disseminada, esta revisão sistemática propõe-se reunir informação sobre o estado de arte mais recente, relativamente a diferentes iCBT postos em prática em populações de vários países desenvolvidos para estudar a sua eficácia na redução de sintomas depressivos ligeiros a moderados, bem como verificar o seu benefício em comorbilidades associadas à depressão,

nomeadamente, ansiedade, insónia, stress, ideação suicida, deterioração da qualidade de vida e sintomas psicossomáticos.

Materiais e métodos

Para a realização desta revisão sistemática foram selecionados artigos originais (RCT e coorte) de 2013 a 2019, tendo sido utilizadas as seguintes Database: *PubMed* e *Web of Science*. Foram usadas as seguintes palavras-chave: *depression, cognitive behaviour therapy, Internet-based treatment, psychoeducation, psychotherapy, iCBT*. Em adição, foram pesquisados artigos complementares relevantes nas listas bibliográficas dos artigos selecionados. Foram incluídos: artigos originais (14 RCT e 1 coorte), escritos em Português e Inglês.

Os artigos selecionados desta forma foram lidos integralmente e avaliados para integrarem a lista de eleição.

Quanto a critérios de exclusão, teve-se em conta:

- 1) serem anteriores a 2013;
- 2) serem artigos de opinião, editoriais, revisões narrativas, metanálises ou revisões sistemáticas;
- 3) artigos em línguas que não as referidas previamente;
- 4) artigos cujos estudos foram realizados em indivíduos menores de 18 anos;
- 5) artigos referentes a doenças psiquiátricas que não Depressão Major conforme os critérios do DSM.

A seleção de artigos e respetiva avaliação de qualidade foi feita de acordo com as guidelines PRISMA.

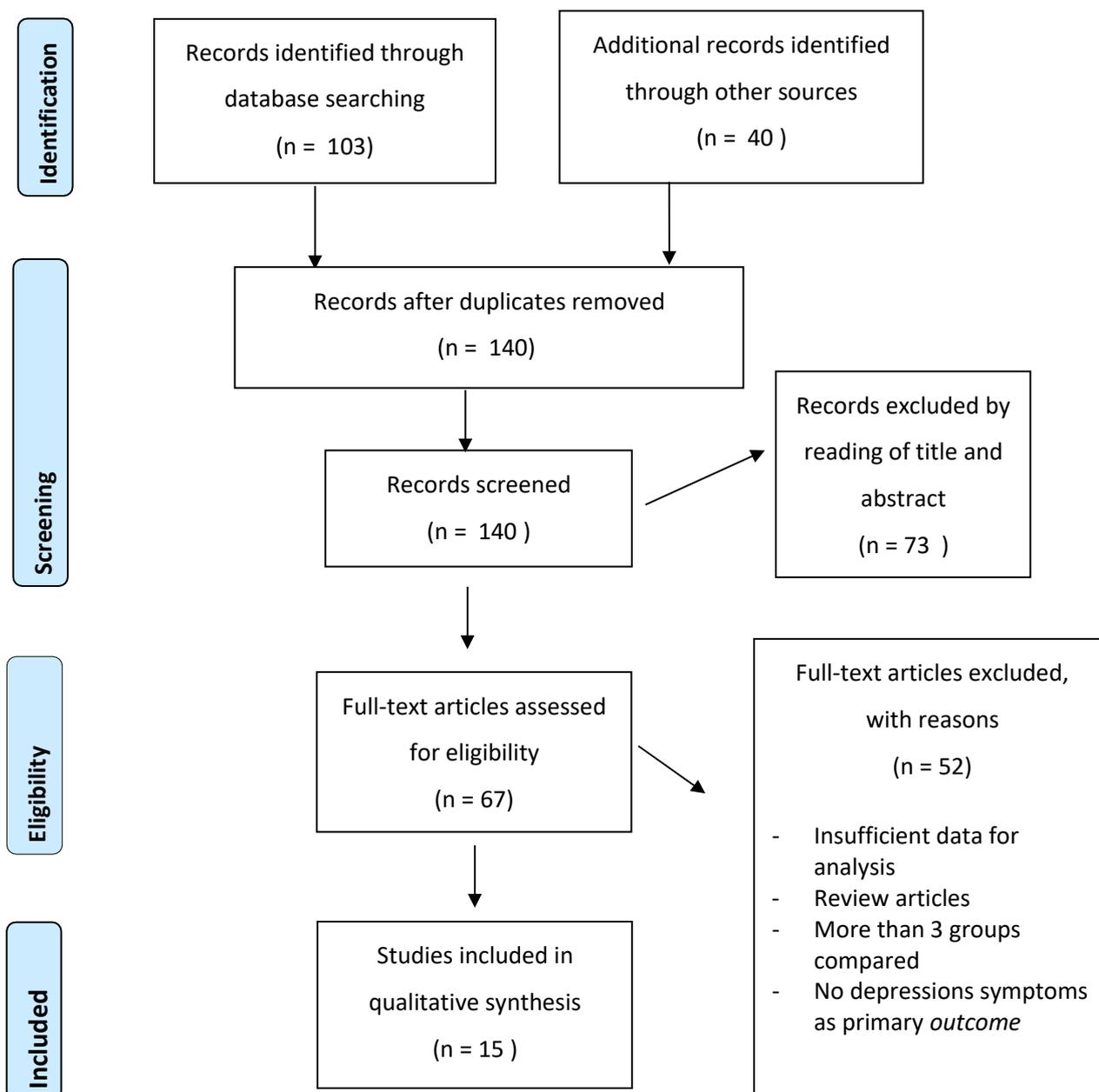
Resultados

Seleção de artigos:

Através dos critérios de inclusão e palavras-chave, foram obtidos um total de 103 artigos na *Pubmed* e *Web of Science*. Outros 40 artigos foram encontrados por pesquisa de referências.

Após leitura dos *abstract* foram selecionados 67 artigos. Esses foram lidos, integralmente, e posteriormente excluídos 52, pelos critérios explícitos anteriormente.

Assim, 15 artigos (14 RCT e 1 coorte) foram incluídos. A figura 1 mostra a seleção de acordo com o sistema PRISMA.



Características do estudo:

Os 15 artigos selecionados referem-se a um total de 3909 doentes diagnosticados com *perturbação depressiva major* segundo os critérios do DSM-IV, recrutados em 7 países. O número médio de participantes por estudo foi de 260.

Quanto aos métodos de intervenção de iCBT utilizados nos vários estudos:

1. *GET.ON Mood Enhancer* (8)
2. *Deprexis* (20,21)
3. *Depressionjälpen* (22,23,24)
4. *Complaint-directed mini-interventions (CDMIs)* (25)
5. *Sadness Program* (26)
6. *Smiling is fun* (13)
7. Email therapy (27)
8. *Managing your Mood Course* (28)

Os programas de iCBT permitem adquirir competências que ajudem os doentes a recuperar o controlo sobre os seus problemas e inseguranças(29) através de um conjunto de módulos que desenvolvem estratégias que facilitam o manejo dos principais sintomas associados à depressão ligeira a moderada: ansiedade, insónia, stress, ideação suicida, deterioração da qualidade de vida e sintomas psicossomáticos. Os módulos analisam, normalmente, o comportamento, a reestruturação cognitiva e a prevenção da recaída(30).

Como *outcomes* primários foram avaliados em 14 estudos sintomas depressivos pós-intervenção com iCBT e similares, em:

1. pós tratamento (8, 22, 28, 29, 31, 32);
2. aos 3 meses (8, 13, 20, 21, 23, 25, 28, 32);
3. aos 6 meses (13, 21, 22, 25, 30);
4. aos 12 meses (21, 22, 25, 31);
5. aos 15 meses (13);
6. aos 3 anos (31);
7. aos 3,5 anos (27).

As escalas utilizadas foram: HRDS-24 (8,26); BDI-II (13, 20, 22, 23, 27, 32), por IDS-SR (25), PHQ-9 (21, 28, 30); CES-D (29), MADRS-S (24 ,30, 31).

Um dos estudos tinha como *outcome* primário: *Capacidade de Trabalho* (Work ability index); *Sintomas depressivos* (MADRS-S), *Qualidade de vida* (EQ-5D) e *Número de dias por licença por doença* (24).

Vários estudos apresentavam como *outcomes* secundários:

1. **Ansiedade:** avaliada por HADS-A (8,29); GAD-7 (20,25); BAI (23, 27,31), *anxiety subscale of German Version of Symptoms Checklist* (32);
2. **Qualidade de vida:** avaliada por SF-12v1 Health Survey (8, 13, 29), EQ-5DVAS (28, 29); QOLI (27, 31);
3. **Bem-estar psicológico:** avaliado por WHO's Wellbeing Index (8);
4. **Sintomas somáticos:** avaliados por PHQ-15 (20), ATQ-R (32);
5. **Sentimento de falta de esperança:** avaliada por *Scale for the Assessment of Hopelessness* (32);
6. **Stress:** avaliado por: GHQ-12 (22); PSS-10 (25); Kessler-10 (26);
7. **Insónia:** avaliada por: JSEQ (39); ISI (30);
8. **Ideação suicida:** avaliado por: item 9 do MADRS-S (30); BSI (32).

A tabela 1 resume todos os estudos incluídos, bem como o país, número de indivíduos, instrumento de iCBT utilizado, controlo, *outcome* primário e escala utilizada, resultados de *outcome* primário, *outcome* secundários e escalas utilizadas e seus respetivos resultados.

Tabela 1 – Características e resultados dos estudos

Estudo	País	Nº indivíduos	Diagnóstico de depressão	Instrumento utilizado	Controlo	Outcome primário e escala de medição sintomas depressivos	Resultados do outcome primário	Outros Outcomes e escalas de medição	Resultados dos outcomes secundários
1. Reins et al. (2019) (8)	Alemanha	131 (65 iCBT e 66 controlo)	Diagnóstico por DSM-IV	<i>GET.ON Mood Enhancer</i>	Online psicoeducação	Sintomas depressivos: HRDS-24 aos 0, 6 semanas e 3 meses.	Ambos os grupos apresentam redução estatisticamente significativa aos 3 meses, sendo que o grupo de iCBT tem melhores resultados às 6 semanas.	Ansiedade (HADS-A) Qualidade de vida (SF-12v1 Health survey) Bem estar psicológico (WHO's Wellbeing Index)	Favorece iCBT na redução da ansiedade. Os restantes resultados não são estatisticamente significativos
2. Berger et al. (2018) (20)	Alemanha	98 (51 intervenção e 47 controlo)	Diagnóstico de Depressão por psicoterapeuta	<i>DEPREXIS</i> + psicoterapia	Psicoterapia regular: <i>face to face</i>	Sintomas depressivos medidos por BDI-II às 12 semanas	Psicoterapia + iCBT (intervenção) mais eficaz	Ansiedade (GAD-7), sintomas somáticos (PHQ-15), qualidade de vida (SF-12) as 12 semanas e 6 meses	Favorece intervenção nos sintomas somáticos e qualidade de vida
3. Erikssoon et al. (2017) (22)	Suécia	90 (52 iCBT e 38 TAU)	Diagnóstico de Depressão por MGF e enfermeira por DSM-IV	<i>Depressions hjälpen</i>	TAU: contacto com MGF, psicoterapia, e/ou antidepressivos	Sintomas depressivos (BDI-II) aos 0, 3, 6 e 12 meses	Sem diferença estatisticamente significava entre grupos: ambos com diminuição significativa dos sintomas bem como manutenção no follow-up.	Qualidade de vida (EQ5D), Stress (GHQ-12) aos 6 e 12 meses	Não há diferença estatisticamente significativa entre grupos: aumento da qualidade de vida em ambos
4. Lokman	Holanda	329 (165 intervenção)	Diagnóstico por DSM-IV	CDMIs	Lista de espera (acesso a	Sintomas depressivos medidos por IDS-SR aos 3 e 6 meses.	Aos 3 meses, redução significativa dos sintomas	Stress (PSS-10), insónia (JSEQ) e ansiedade (GAD-7)	<u>Aos 3 meses:</u> redução de insónia, ansiedade no grupo de intervenção.

et al (2017) (25)		e 164 controle)			CDMI ao fim de 3 meses)		depressivos relativamente ao controle. Aos 6 meses não é significativo, uma vez que o grupo controle apresenta a mesma diminuição dos sintomas		Não traduz redução significativa do stress <u>Aos 6 meses:</u> efeitos sustentados.
5. Rosso et al (2017) (26)	USA	77 (37 intervenção e 40 no grupo controle)	Diagnóstico por DSM-IV	<i>Sadness Program</i>	MAC (monitore d attention controle)	Sintomas depressivos: HRDS	Redução estatisticamente significativa no grupo de intervenção	Severidade da depressão: PHQ-9; Stress: Kessler-10	Ambos com resultados estatisticamente significativos, sendo melhores no grupo de intervenção
6. Montero-Marín et al (2016) (13)	Espanha	296 (96 LITG; 98 CSG, 102 iTAU)	Diagnóstico com DSM-IV, maioria a fazer medicação simultaneamente	<i>Smiling is fun</i> (CSG); <i>Smiling is fun</i> + psicoterapy by choice (LITG) Ambas com TAU (contacto com o MGF)	TAU	Sintomas depressivos (BDI- II) a 3 meses, 6 meses, 15 meses	<u>3 meses:</u> Sem diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos; <u>6 meses:</u> intervenções melhores que controle; <u>15 meses:</u> intervenções melhores que controle. Não houve diferença entre CSG e LITG a curto prazo; a longo prazo a favorece psicoterapia combinada	Qualidade de vida e funcionamento (EQ- 5D e SF-12v1)	<u>Semelhante ao outcome primário:</u> sem resultados aos 3 meses, e intervenção melhor que TAU aos 6 e 15 meses
7. Klein et al (2016)	Alemanha	1013 (intervenção)	Diagnóstico por DSM-IV	<i>Deprexis</i> + CAU	CAU	Sintomas depressivos aos 3 meses e 6 meses (PHQ-9)	Intervenção teve resultados estatisticamente significativos comparativamente ao controle	Severidade de sintomas (HDRS-24 e QIDS-C16)	Intervenção apresenta vantagem

(21)		509; CAU 504)							
8. Kenter et al (2016) (29)	Holanda	269 (intervenção 136, e lista de espera 133)	Diagnóstico por DSM-IV		Lista de espera com livro de autoajuda	Sintomas depressivos (CES-D)	Sem diferenças significativas entre grupos, ambos com melhorias dos sintomas depressivos	Ansiedade e Depressão (HADS-A) Insónia (ISI) Funcionamento e qualidade de vida (EQ-5D VAS)	Sem diferenças significativas entre grupos, havendo diminuição em ambos em: ansiedade, insónia e qualidade de vida
9. Kivi et al (2014) (23)	Suécia	90 (TAU 47; ICBT 45)	Diagnóstico por DSM-IV	<i>Depressions hjälpen</i> e contacto mínimo com terapeuta	TAU (MGF, enfermeiros, antidepressivos, lista de espera, psicoterapia ou combinação)	Sintomas depressivos (BDI-II) aos 3 meses	Sem diferença significativa entre os grupos	Sintomas depressivos e ansiedade (MADRS-S e BAI)	Sem diferença significativa entre os grupos
10. Hedman et al (2014) (7)	Suécia	1203	Diagnóstico por DSM-IV		-----	Sintomas depressivos (MADRS-S e PHQ-9) aos 6 meses	Melhoria significativa com diminuição dos sintomas desde o início do tratamento até à avaliação aos 6 meses.	Insónia (ISI), ideação suicida (item 9 do MADRS-S)	Melhoria significativa
11. Andersson et al	Suécia	51 de 88 do estudo original	Diagnóstico por DSM-IV	iCBT e terapia por email	----- ----	58% completaram o follow up de 3.5 anos. (BDI)	Manutenção dos scores baixos de BDI, que sugere funcionamento do iCBT a longo prazo	Ansiedade (BAI) Qualidade de Vida (QOLI)	Manutenção dos resultados de diminuição dos níveis de ansiedade e melhoria de qualidade de vida

(2013) (27)		(Vernmark et al. 2010)							
12. Andersson et al (2013) (31)	Suécia	69 (iCBT 33; controlo 36)	Diagnóstico por DSM-IV	iCBT com acompanhamento por terapeuta	Terapia de grupo	Sintomas depressivos aos 1 e 3 anos (MADRS-S)	Melhoria dos sintomas em ambos os grupos, com não inferioridade no iCBT, sustentado aos 3 anos	Ansiedade (BAI) e qualidade de vida (QOLI) aos 1 e 3 anos	Melhoria em ambos os grupos, sustentado aos 3 anos.
13. Wagner, et al (2014) (32)	Suíça	62 (32 iCBT, 30 <i>face to face</i>)	Sintomas depressivos que preenchessem critérios de ≥ 12 no BDI-II	iCBT com acompanhamento de terapeuta	Face-to-face CBT	Sintomas depressivos (BDI-II) pos-tratamento e 3 meses depois	<u>Pos tratamento:</u> Melhoria dos sintomas, sem diferença significativa entre os grupos <u>Aos 3 meses:</u> manutenção dos resultados no grupo de intervenção e diminuição dos efeitos no controlo	Ideação suicida (BSI), ansiedade (Anxiety Subscale of the German version of Symptoms Checklist created by Derogatis), Falta de esperança (Scale for the Assessment of Hopelessness), pensamentos automáticos (ATQ-R)	<u>Pós-tratamento:</u> Diminuição de todos, excepto na ideação suicida (no grupo de intervenção) <u>Aos 3 meses:</u> Resultados mantiveram-se estáveis
14. Dear et al (2015) (28)	Austrália	54 (iCBT: 29; lista de espera: 25)	Adultos > 60 anos com sintomas depressivos ≥ 10 no PHQ-9 e segundo critérios do DSM-IV	<i>Managing Your Mood Course</i> com acompanhamento por terapeuta	Lista de espera	Severidade de sintomas depressivos (PHQ-9) pos tratamento, 3 meses e 12 meses	Diminuição de sintomas maior no iCBT que no controlo. Mantiveram-se aos 3 e 12 meses.	Ansiedade (Generalized Anxiety disorder -7 \geq 8) qualidade de vida (EQ-5D-5L)	Diminuição dos sintomas de ansiedade no grupo de intervenção.

15. Hange et al (2017) (24)	Suécia	77 (46 em iCBT e 31 em TAU)	Diagnóstico por DSM-IV	<i>Depressions hjalpen</i> + TAU	TAU	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidade de trabalho (Work ability index) - Sintomas depressivos (MADRS-S) - Qualidade de vida (EQ-5D) - Número de dias com licença por doença 	Ambos os grupos mostraram correlação entre a diminuição dos sintomas depressivos e a melhoria de <i>work ability</i> e qualidade de vida, sem diferença significativa entre grupos.	-----	-----
---	--------	-----------------------------------	---------------------------	---	-----	---	---	-------	-------

Outcome primário: Sintomas depressivos:

No total, em nove estudos (1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 14) a intervenção com iCBT foi estatisticamente superior em termos de melhoria de sintomas depressivos:

- No estudo 1: houve diferença significativa entre grupo de intervenção (iCBT) e grupo controlo (psicoeducação online), favorecendo o grupo de intervenção, com manutenção dos efeitos de redução dos sintomas depressivos desde o pós-tratamento até ao *follow up* às 6 semanas e 3 meses. De destacar melhores resultados quando os doentes não tinham efetuado anteriormente psicoterapia.
- No estudo 2: em que se fez uma comparação de iCBT + psicoterapia regular vs controlo (psicoterapia *face-to-face*), favoreceu-se a intervenção às 12 semanas, sendo estes resultados independentes da demografia, tratamentos psicológicos prévios, medicação e outros diagnósticos.
- No estudo 4, utilização de um conjunto de CDMIs (*complaint directed mini-interventions*) vs controlo (lista de espera), verificou-se no final do mesmo a diminuição dos sintomas depressivos no grupo de intervenção. Aos 3 meses, o grupo controlo inicia também intervenção pelo que, aos 6 meses, ambos os grupos apresentam diminuição de sintomas depressivos, sem diferença significativa entre ambos.
- Quanto ao estudo 5: Implementação e adaptação de um protocolo australiano a uma população americana, com sintomas depressivos ligeiros a moderados, em que a intervenção consistia num iCBT vs controlo (monitorização ativa). Verificou-se diminuição significativa nos sintomas depressivos quando comparados com o grupo de controlo.
- No estudo 6: Estudo implementado em cuidados primários espanhóis, em doentes com sintomas depressivos ligeiros a moderados, com dois grupos de intervenção (LITG ou CSG ambos com TAU) e controlo (TAU por MGF). Aos 3 meses, não parece haver diferença significativa entre os grupos de intervenção e o controlo, tendo ambos diminuição dos sintomas depressivos. A avaliação aos 6 e 15 meses, parece beneficiar os grupos de intervenção. Não houve diferença entre os grupos de intervenção em qualquer medição.
- No estudo 7: intervenção (iCBT + CAU) vs controlo (CAU), o *outcome* primário favorece a intervenção quer aos 3 quer aos 6 meses.
- O estudo 10 corresponde a um estudo coorte, em doentes que tinham recebido iCBT guiada por psicoterapeuta para depressão ligeira a moderada. Houve diminuição

significativa dos sintomas depressivos quer no pós-tratamento quer no *follow up* aos 6 meses, sendo que nesta altura cerca de 50% dos inquiridos mostrou remissão dos sintomas depressivos.

- No estudo 11: *follow up* a 3,5 anos após finalização de estudo com iCBT para sintomas depressivos ligeiros a moderados, em que participaram 58% dos doentes inicialmente incluídos. Os resultados do *outcome* primário sugerem manutenção da diminuição dos sintomas depressivos.
- No estudo 14: conduzido numa população australiana de adultos com ≥ 60 anos, sujeitos a iCBT vs controlo (lista de espera). Manifestam diminuição dos sintomas depressivos pós-tratamento com manutenção dos resultados no *follow up* aos 3 e 12 meses.

Nos restantes 6 estudos (3, 8, 9, 12, 13, 15) o grupo de intervenção com iCBT e o grupo de controlo não tiveram diferenças estatisticamente significativas no que toca a sintomas depressivos:

- No estudo 3: foi feita avaliação de efeitos a longo prazo de iCBT (intervenção) vs controlo (*treated as usual*), em cuidados de saúde primários, com registo aos 6 e 12 meses. Ambos os grupos demonstraram diminuição estatisticamente significativa dos sintomas depressivos aos 6 meses, tendo estes se mantido estáveis aos 12 meses.
- Quanto ao estudo 8: Estudo feito numa população de doentes em lista de espera para receber psicoterapia clássica, com sintomas depressivos ligeiros a moderados. O grupo de intervenção (iCBT) foi comparado com o grupo controlo (manutenção em lista de espera com livro de autoajuda). Verificou-se efeito moderado a elevado da diminuição dos sintomas depressivos em ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre ambos.
- O estudo 9 foi conduzido em cuidados de saúde primários, onde doentes com sintomas depressivos ligeiros a moderados, foram distribuídos por grupo de intervenção (iCBT) vs controlo (TAU – podendo este ser qualquer um de entre: acompanhamento pelo Médico de família/enfermeiro; psicoterapia, medicação antidepressiva, lista de espera, ou combinação de todos). Aos 3 meses, verificou-se diminuição de sintomas depressivos em ambos os grupos, embora não haja diferença significativa entre grupos.
- No estudo 12: Após tratamento, verificou-se diminuição dos sintomas em ambos os grupos, que se mantiveram estáveis aos 12 meses. Na avaliação de *follow up* aos 3 anos, há tendência para superioridade dos resultados do grupo de intervenção.

- Quanto ao estudo 13, com intervenção de iCBT + acompanhamento por terapeuta vs controlo (psicoterapia face-a-face), no pós-tratamento ambos os grupos demonstraram diminuição significativa dos sintomas depressivos. No entanto, aos 3 meses de follow up, o grupo de intervenção mostra melhores resultados, sendo que o grupo controlo volta a mostrar aumento dos sintomas depressivos.
- Por fim, no estudo 15: comparação de iCBT vs controlo (TAU - que podia incluir combinação de antidepressivos, contacto com MGF, enfermeiro ou psicoterapeuta). Quanto aos *outcomes* primário: Capacidade de Trabalho, Sintomas depressivos, Qualidade de vida e Número de dias por licença por doença, ambos os grupos demonstraram resultados positivos em todos os *outcomes*, sem variação significativa entre grupos.

Outcomes secundários:

Ansiedade: Nos estudos que avaliaram como *Outcomes* secundários a redução de ansiedade, verificou-se diminuição da mesma em todas as intervenções, independentemente da técnica de iCBT. Nos estudos 1, 4, 11, 14, verifica-se melhores resultados que nos controlos. Nos estudos 2, 8, 9, 12, não há diferença estatisticamente significativa entre grupos.

Qualidade de vida: Nos estudos em que foi avaliada a melhoria de qualidade de vida pós-intervenção, verificou-se o aumento da mesma. A maioria não apresenta diferença entre grupos de intervenção e controlo (1, 2, 3, 6, 8, 11, 12), excepto num estudo (14).

Bem-estar psicológico: apenas um estudo (1) avalia este parâmetro, havendo melhoria, embora não seja estatisticamente significativo no grupo de intervenção, quando comparado com o grupo de controlo.

Sintomas psicossomáticos: Avaliado como *Outcome* secundário em 2 estudos (2, 13), havendo diminuição dos mesmos em ambos, sendo que no estudo 2 favorece a intervenção e no 13, o resultado foi igual em ambos os grupos.

Sentimento de falta de esperança: Um estudo avaliou este *outcome* secundário, sendo que os resultados foram positivos, mas semelhantes em ambos os grupos(13).

Stress: Avaliado como *Outcome* em 3 estudos (3, 4, 5), não havendo concordância entre eles. Num deles (3), há diminuição em ambos os grupos. No 4, não há redução

significativa de stress em nenhum dos grupos, e no 5 há melhoria do stress mais significativa no grupo de intervenção.

Insónia: dois estudos (4, 10) avaliaram como *Outcome* secundários problemas no sono, sendo que ambos apresentam melhoria com a intervenção.

Ideação suicida: dois estudos avaliaram a variação da ideação suicida com a intervenção (10, 13). Num dos estudos (10) o resultado foi positivo, havendo melhoria. No outro estudo, verifica-se que não houve melhoria no grupo de intervenção (iCBT) mas que houve no controlo (*face-to-face* CBT).

Discussão

Nesta revisão sistemática foram incluídos quinze estudos originais sobre intervenções de iCBT na depressão ligeira a moderada, entre 2013 e 2019. Os estudos incluídos foram realizados em vários países: Alemanha, Suécia, Países Baixos, Estados Unidos da América, Espanha, Suíça e Austrália. A crescente realização de estudos no que concerne a depressão e a sua grande abrangência geográfica e demográfica vai de encontro ao aumento da prevalência desta doença bem como à necessidade dos serviços de saúde de encontrarem outras formas de tratar estes doentes. De notar ainda o facto destes estudos serem realizados apenas em países considerados desenvolvidos, sendo que não se encontraram estudos de populações de países em vias de desenvolvimento.

Quanto aos métodos de intervenção de iCBT, verificou-se uma vasta utilização de programas diferentes, embora todos baseados em estratégias de terapia cognitivo-comportamental. Estas técnicas apresentam como objetivo o ensino de um conjunto de estratégias que ajudem os doentes a recuperar o controlo sobre os seus medos e inseguranças(29). Fazem-no através de um conjunto de módulos que desenvolvem estratégias que facilitam o manejo dos principais sintomas associados à depressão, nomeadamente, a ansiedade, a insónia, o stress, a ideação suicida, a deterioração da qualidade de vida e os sintomas psicossomáticos. Foram então utilizados os seguintes programas: *GET.ON Mood Enhancer* (8), *Deprexis* (20, 21), *Depressionjälpen* (22, 23, 24), *CDMIs* (25), *Sadness Program* (26), *Smiling is fun* (13), *Email therapy* (27), *Managing your Mood Course* (28).

A terapia cognitivo-comportamental isolada é, de acordo com a maioria dos estudos, eficaz em doentes com sintomas depressivos leves a moderados. Desta forma, verifica-se a tendência de utilização destas populações para a aplicação das técnicas de iCBT.

Estes doentes são os candidatos que provavelmente mais beneficiam desta abordagem terapêutica da depressão, uma vez que são os que têm menor probabilidade de conseguir ajuda de forma atempada(25, 13, 21, 23, 31, 32). Tal como demonstrado noutras revisões sistemáticas: *Xiaoling X. et al.* 2019, *Andersson et al.* 2014, *Königbauer J. et al.* 2017(4, 15, 16), os iCBT apresentam-se como potenciais opções para ultrapassar as dificuldades de acesso, fornecendo a estes doentes uma alternativa viável à psicoterapia convencional, dita “face-to-face”, permitindo ainda diminuir as listas de espera.

A maioria dos estudos analisados evidencia as vantagens de técnicas de iCBT nomeadamente: maior autonomia e responsabilização dos doentes no próprio tratamento, o que garante resultados a longo prazo no que toca a autocontrolo e manuseio de pensamentos negativos e sintomas depressivos (32). Salienta-se ainda a importância de participação de um terapeuta que acompanhe o doente ao longo do processo (32), mostrando-se este método superior quando comparado com iCBT sem acompanhamento.

Outra conclusão importante dos estudos apresentados prende-se com os resultados estatisticamente significativos que dão vantagem a técnicas de iCBT quando comparados com controlos passivos, nomeadamente listas de espera para psicoterapia convencional ou utilização de livros de autoajuda. Nos estudos em que o controlo era ativo, ou seja, em que estivessem a receber outros tipos de tratamento, nomeadamente medicação, os resultados de iCBT são de não inferioridade.

Quanto ao *outcome* primário – diminuição dos sintomas depressivos – o resultado foi concordante nos diferentes estudos, sendo que todos apresentam diminuição dos mesmos. Embora nem sempre mostrando uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo de controlo.

Quanto aos *outcomes* secundários, estes variam conforme os estudos. No que toca à ansiedade, os programas de iCBT parecem diminuí-la, sendo que os resultados são melhores na intervenção do que em controlos neutros (lista de espera), e sendo igualmente favoráveis quando comparados com outros controlos ativos (iCBT presencial, terapia de grupo, psicoterapia, livro de auto-ajuda).

Relativamente à qualidade de vida, os estudos que a avaliam demonstram que esta aumenta. No entanto não existem diferenças entre os grupos de intervenção com iCBT e nos controlos com psicoterapia TAU. O único estudo que apresenta como vantajosa a intervenção, tem como controlo uma lista de espera(14).

No que toca ao bem-estar psicológico, avaliado unicamente num estudo (8) o grupo de intervenção (iCBT) apresenta resultados positivos, embora estes não sejam estatisticamente significativos quando comparado com o controlo (psicoeducação online).

Relativamente aos sintomas psicossomáticos, houve diminuição dos mesmos. Um dos estudos favorece a intervenção (vs CBT presencial) apresentando como explicação o

maior número de horas do grupo de intervenção quando comparado com a psicoterapia de formato presencial).

Quanto ao sentimento de falta de esperança, houve diminuição deste sentimento nos doentes na pós-intervenção e manutenção do mesmo aos 3 meses, não diferindo os resultados do grupo controlo.

No que diz respeito ao stress, parece haver diminuição do mesmo em 2 estudos (22, 26), sendo mais significativo no grupo de intervenção quando este é comparado com um controlo passivo (26), e igual em ambos quando o controlo é ativo (22). Um dos estudos não apresenta variação dos valores de stress entre a pré e pós-intervenção (25).

Quanto à insónia, ambos os estudos (4 e 10) que avaliam este *outcome*, apresentam resultados de melhoria com a intervenção.

Finalmente, no que concerne a ideação suicida, num dos estudos (30) o resultado foi positivo, havendo melhoria. No outro estudo, verifica-se que não houve melhoria no grupo de intervenção (iCBT) mas que houve no controlo (CBT presencial).

Não foram reportados efeitos adversos em nenhum dos estudos no que concerne a intervenções com iCBT.

Limitações:

Ao longo da realização desta revisão sistemática, verificaram-se algumas limitações que influenciam os resultados encontrados e simultaneamente impedem a extrapolação para outras populações que não as estudadas. São estes:

- População com número de indivíduos reduzido (estudos 1, 2, 3, 5, 9, 12, 13);
- Dificuldade em controlar *os viés*, nomeadamente se os doentes estiveram simultaneamente a fazer outro tipo de tratamentos, nomeadamente medicação antidepressiva (todos);
- Dificuldade em avaliar os resultados a longo prazo, uma vez que a taxa de abandono do programa é elevada (42% a 3,5 anos de follow up) (estudo 11), bem como os doentes tendem a receber outras formas de tratamento como psicoterapia e medicação antidepressiva após a participação no programa (estudos 11 e 12);

- Os resultados baseiam-se em escalas auto-avaliadas pelos sujeitos dos estudos, que são influenciados pela idade, fatores culturais, educação, falhas nas respostas, dificuldade de entendimento e compreensão, entre outros, o que dificulta a avaliação dos *outcomes* (estudo 13);

- A maioria dos estudos não apresenta como controlo um grupo em lista de espera, uma vez que é eticamente reprovável deixar doentes sem intervenção a longo prazo, o que limita possivelmente a obtenção de um benefício evidente no grupo de tratamento. (estudo 14);

A utilização dos iCBT é bastante vantajosa nos atuais termos de serviços de saúde existentes, que têm sido agravados pelas diferentes crises económicas e período pandémico que tem vindo a evidenciar ainda mais as fragilidades da saúde mental. Permite diminuir o gap entre períodos de espera para tratamentos presenciais, permitindo o acesso de muitos mais doentes a tratamentos cientificamente comprovados e igualmente favoráveis no tratamento da depressão ligeira a moderada(33).

Conclusão

As técnicas de iCBT correspondem a uma forma eficaz de disponibilizar cuidados de saúde mental, de forma a responder à crescente procura.

A terapia cognitivo-comportamental já se demonstrou eficaz em sintomas depressivos ligeiros a moderados, sendo que o seu acesso pela internet apresenta a vantagem de fácil acesso, e maior abrangência de populações, diminuindo então desigualdades.

Em estudos futuros, seria importante realizar uma análise de custo-benefício, uma vez que os seus resultados poderiam vir a ter um impacto na possível aplicação do programa a uma realidade nacional.

Bibliografia

- (1) World Health Organization – acessado em <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>, (29/07/2020).
- (2) American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA.
- (3) Andersson G. (2009). Using the Internet to provide cognitive behaviour therapy. *Behaviour research and therapy*, 47(3), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.01.010>.
- (4) Josephine, K., Josefine, L., Philipp, D., David, E., & Harald, B. (2017). Internet- and mobile-based depression interventions for people with diagnosed depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 223, 28–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.021>.
- (5) Arensman, E., Koburger, N., Larkin, C., Karwig, G., Coffey, C., Maxwell, M., Harris, F., Rummel-Kluge, C., van Audenhove, C., Sisask, M., Alexandrova-Karamanova, A., Perez, V., Purebl, G., Cebria, A., Palao, D., Costa, S., Mark, L., Tóth, M. D., Gecheva, M., Ibelshäuser, A., ... Hegerl, U. (2015). Depression Awareness and Self-Management Through the Internet: Protocol for an Internationally Standardized Approach. *JMIR research protocols*, 4(3), e 99. <https://doi.org/10.2196/resprot.4358>.
- (6) Zhou, T., Li, X., Pei, Y., Gao, J., & Kong, J. (2016). Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 16(1), 356. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1061-9>.
- (7) Hedman, E., Ljótsson, B., Kaldø, V., Hesser, H., El Alaoui, S., Kraepelien, M., Andersson, E., Rück, C., Svanborg, C., Andersson, G., & Lindefors, N. (2014). Effectiveness of Internet-based cognitive behaviour therapy for depression in routine psychiatric care. *Journal of affective disorders*, 155, 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.023>
- (8) Reins, J. A., Boß, L., Lehr, D., Berking, M., & Ebert, D. D. (2019). The more I got, the less I need? Efficacy of Internet-based guided self-help compared to online psychoeducation for major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 246, 695–705. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.065> .

- (9) Schröder, J., Berger, T., Meyer, B., Lutz, W., Späth, C., Michel, P., Rose, M., Hautzinger, M., Hohagen, F., Klein, J. P., & Moritz, S. (2018). Impact and change of attitudes toward Internet interventions within a randomized controlled trial on individuals with depression symptoms. *Depression and anxiety*, 35(5), 421–430. <https://doi.org/10.1002/da.227>
- (10) Andersson, G., & Cuijpers, P. (2009). Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: a meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*, 38(4), 196–205. <https://doi.org/10.1080/16506070903318960>
- (11) Andrews, G., Basu, A., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., English, C. L., & Newby, J. M. (2018). Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: An updated meta-analysis. *Journal of anxiety disorders*, 55, 70–78.
- (12) Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 58(7), 376–385. <https://doi.org/10.1177/070674371305800702>
- (13) Montero-Marín, J., Araya, R., Pérez-Yus, M. C., Mayoral, F., Gili, M., Botella, C., Baños, R., Castro, A., Romero-Sanchiz, P., López-Del-Hoyo, Y., Nogueira-Arjona, R., Vives, M., Riera, A., & García-Campayo, J. (2016). An Internet-Based Intervention for Depression in Primary Care in Spain: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*, 18(8), e 231. <https://doi.org/10.2196/jmir.5695>
- (14) Karyotaki, E., Furukawa, T. A., Efthimiou, O., Riper, H., & Cuijpers, P. (2019). Guided or self-guided internet-based cognitive-behavioural therapy (iCBT) for depression? Study protocol of an individual participant data network meta-analysis. *BMJ open*, 9(6), e026820. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026820>
- (15) Andersson, G., Cuijpers, P., Carlbring, P., Riper, H., & Hedman, E. (2014). Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(3), 288–295. <https://doi.org/10.1002/wps.20151>
- (16) Xiang, X., Wu, S., Zuverink, A., Tomasino, K. N., An, R., & Himle, J. A. (2019). Internet-delivered cognitive behavioral therapies for late-life depressive symptoms: a

systematic review and meta-analysis. *Aging & mental health*, 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1590309>

(17) Health Quality Ontario (2019). Internet-Delivered Cognitive Behavioural Therapy for Major Depression and Anxiety Disorders: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series*, 19(6), 1–199.

(18) Eells, T. D., Barrett, M. S., Wright, J. H., & Thase, M. (2014). Computer-assisted cognitive-behavior therapy for depression. *Psychotherapy (Chicago, Ill.)*, 51(2), 191–197. <https://doi.org/10.1037/a0032406>

(19) Kleiboer, A., Donker, T., Seekles, W., van Straten, A., Riper, H., & Cuijpers, P. (2015). A randomized controlled trial on the role of support in Internet-based problem solving therapy for depression and anxiety. *Behaviour research and therapy*, 72, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.06.013>

(20) Berger, T., Krieger, T., Sude, K., Meyer, B., & Maercker, A. (2018). Evaluating an e-mental health program ("deprexis") as adjunctive treatment tool in psychotherapy for depression: Results of a pragmatic randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, 227, 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.021>

(21) Klein, J. P., Berger, T., Schröder, J., Späth, C., Meyer, B., Caspar, F., Lutz, W., Arndt, A., Greiner, W., Gräfe, V., Hautzinger, M., Fuhr, K., Rose, M., Nolte, S., Löwe, B., Andersson, G., Vettorazzi, E., Moritz, S., & Hohagen, F. (2016). Effects of a Psychological Internet Intervention in the Treatment of Mild to Moderate Depressive Symptoms: Results of the EVIDENT Study, a Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 85(4), 218–228. <https://doi.org/10.1159/000445355>

(22) Eriksson, M., Kivi, M., Hange, D., Petersson, E. L., Ariai, N., Häggblad, P., Ågren, H., Spak, F., Lindblad, U., Johansson, B., & Björkelund, C. (2017). Long-term effects of Internet-delivered cognitive behavioral therapy for depression in primary care - the PRIM-NET controlled trial. *Scandinavian journal of primary health care*, 35(2), 126–136. <https://doi.org/10.1080/02813432.2017.1333299>

(23) Kivi, M., Eriksson, M. C., Hange, D., Petersson, E. L., Vernmark, K., Johansson, B., & Björkelund, C. (2014). Internet-based therapy for mild to moderate depression in Swedish primary care: short term results from the PRIM-NET randomized controlled

(24) Hange, D., Ariai, N., Kivi, M., Eriksson, M. C., Nejati, S., & Petersson, E. L. (2017). The impact of internet-based cognitive behavior therapy on work ability in patients with depression - a randomized controlled study. *International journal of general medicine*, 10, 151–159. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S129710> .

(25) Lokman, S., Leone, S. S., Sommers-Spijkerman, M., van der Poel, A., Smit, F., & Boon, B. (2017). Complaint-Directed Mini-Interventions for Depressive Complaints: A Randomized Controlled Trial of Unguided Web-Based Self-Help Interventions. *Journal of medical Internet research*, 19(1), e4. <https://doi.org/10.2196/jmir.6581>

(26) Rosso, I. M., Killgore, W. D., Olson, E. A., Webb, C. A., Fukunaga, R., Auerbach, R. P., Gogel, H., Buchholz, J. L., & Rauch, S. L. (2017). Internet-based cognitive behavior therapy for major depressive disorder: A randomized controlled trial. *Depression and anxiety*, 34(3), 236–245. <https://doi.org/10.1002/da.22590>

(27) Andersson, G., Hesser, H., Hummerdal, D., Bergman-Nordgren, L., & Carlbring, P. (2013). A 3.5-year follow-up of Internet-delivered cognitive behavior therapy for major depression. *Journal of mental health (Abingdon, England)*, 22(2), 155–164. <https://doi.org/10.3109/09638237.2011.608747>

(28) Dear, B. F., Zou, J. B., Ali, S., Lorian, C. N., Johnston, L., Sheehan, J., Staples, L. G., Gandy, M., Fogliati, V. J., Klein, B., & Titov, N. (2015). Clinical and cost-effectiveness of therapist-guided internet-delivered cognitive behavior therapy for older adults with symptoms of anxiety: a randomized controlled trial. *Behavior therapy*, 46(2), 206–217. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.09.007>

(29) Kenter, R. M., Cuijpers, P., Beekman, A., & van Straten, A. (2016). Effectiveness of a Web-Based Guided Self-help Intervention for Outpatients With a Depressive Disorder: Short-term Results From a Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*, 18(3), e80.

(30) Hedman, E., Ljótsson, B., Kaldø, V., Hesser, H., El Alaoui, S., Kraepelien, M., Andersson, E., Rück, C., Svanborg, C., Andersson, G., & Lindefors, N. (2014). Effectiveness of Internet-based cognitive behaviour therapy for depression in routine

psychiatric care. *Journal of affective disorders*, 155, 49–58.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.023>

(31) Andersson, G., Hesser, H., Veilord, A., Svedling, L., Andersson, F., Sleman, O., Mauritzson, L., Sarkohi, A., Claesson, E., Zetterqvist, V., Lamminen, M., Eriksson, T., & Carlbring, P. (2013). Randomised controlled non-inferiority trial with 3-year follow-up of internet-delivered versus face-to-face group cognitive behavioural therapy for depression. *Journal of affective disorders*, 151(3), 986–994.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.022>

(32) Wagner, B., Horn, A. B., & Maercker, A. (2014). Internet-based versus face-to-face cognitive-behavioral intervention for depression: a randomized controlled non-inferiority trial. *Journal of affective disorders*, 152-154, 113–121.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.032>.

(33) Schröder, J., Berger, T., Westermann, S., Klein, J. P., & Moritz, S. (2016). Internet interventions for depression: new developments. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(2), 203–212.