

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

Érico de Moura Silveira Júnior

**ESTUDO TRANSDIAGNÓSTICO DA RUMINAÇÃO NOS
TRANSTORNOS MENTAIS: ESQUIZOFRENIA, TRANSTORNO
ESQUIZOAFETIVO, TRANSTORNOS BIPOLARES, DEPRESSÃO
E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE**

PORTO ALEGRE

2017

Silveira Júnior, Érico de Moura
ESTUDO TRANSDIAGNÓSTICO DA RUMINAÇÃO NOS
TRANSTORNOS MENTAIS: ESQUIZOFRENIA, TRANSTORNO
ESQUIZOAFETIVO, TRANSTORNOS BIPOLARES, DEPRESSÃO E
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE / Érico de Moura Silveira
Júnior. -- 2017.

176 f.

Orientador: Márcia Kauer Sant'Anna.

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, 2017.

1. Ruminação. 2. machine learning. 3. Transtorno
Mentais. 4. transdiagnóstico. 5. marcadores
inflamatórios. I. Sant'Anna, Márcia Kauer, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIAS

*Para minha filha Isadora,
meus pais Érico e Silvia,
e à memória da minha avó Antônia.*

AGRADECIMENTOS

Tenho muita gratidão a diversas pessoas e instituições que contribuíram de maneira decisiva para a realização deste projeto de doutorado durante os últimos quatro anos. Conheci muitas pessoas. Reaproximei-me de colegas e amigos de outros tempos. Aprendi novas tecnologias. Aprofundei meu conhecimento em psiquiatria. Portanto, são inúmeros os agradecimentos que presto aqui pela contribuição valorosíssima que todos eles fizeram na minha vida.

Agradeço à minha orientadora, Professora Márcia Sant'Anna, por aceitar orientar meu projeto e por incentivar-me a investir em uma área nova dentro da sua linha de pesquisa. Também agradeço à Márcia, que me conhece desde que fomos monitores das disciplinas de psiquiatria na Faculdade em 1998, pelo entusiasmo e sabedoria, e por me ajudar a seguir em frente em todos momentos desta jornada.

Agradeço também ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento por oportunizar a realização deste estudo. À secretária do Programa, Sra. Cláudia Grabinski, pela agilidade e presteza ao ajudar resolver os incontáveis pedidos ao longo destes anos. À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo financeiro, que permitiu que levasse o doutorado adiante com dedicação, e a apresentar os resultados parciais da pesquisa em congressos internacionais, o que me proporcionou uma rica troca de experiências com outros pesquisadores. Dessa forma, e graças à participação em congressos, conheci a pesquisadora e professora Jan Scott, da Universidade de Newcastle, Reino Unido, que me ajudou a pensar sobre diversos conceitos relacionados à ruminação e colaborou na divulgação dos resultados da pesquisa. Jan tem sido uma parceira constante e disponível. Também agradeço a toda equipe do Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em especial aos professores Ives Passos, Maurício Kunz, Clarissa Gama e Keila Céreser, pelas discussões e auxílio com espaços físicos e materiais; à colega Mirela, por me ajudar a elaborar o projeto de pesquisa e por fornecer os dados dos controles; e

à secretaria do Laboratório, Gabriela, pela disponibilidade em resolver as constantes pendências com papéis e assinaturas. Em especial, agradeço à doutoranda Giovana Bistrot, e também aos demais doutorandos, mestrandos e alunos de iniciação científica, por cuidarem com tanta dedicação das amostras de sangue do projeto e quantificarem os marcadores inflamatórios e o BDNF.

Ao Professor Giovanni Salum, agradeço imensamente, pela sabedoria e ampliação dos espaços de conhecimento durante toda esta caminhada, e pelo papel decisivo na elaboração deste projeto. Com ele construí um instrumento novo, e aprendi a importância de elaborar meticulosa e cuidadosamente os protocolos de pesquisa, organizar os processos de coleta e armazenamento de dados. Além disso, ele sempre foi generoso em disponibilizar salas de trabalho e computadores para reuniões e análise dos dados. Agradeço ao Maurício Hoffman, com quem analisei os dados preliminares da validação da escala de ruminação para enviar o resumo ao congresso da *International Society of Bipolar Disorders* em Amsterdã. Também agradeço a disponibilidade e competência da doutoranda, Lorena Mendes, com quem sentei inúmeras vezes para analisar os dados de validação da escala. Além da Lorena, agradeço imensamente ao comprometimento e convívio construtivo, alegre, competente e desafiador com Ana Knackfuss e Luciana Gerchmann e com os alunos de iniciação científica Adam Fijtman e Andréa Trasel durante os 12 meses de criação do projeto e dos outros 18 de coleta de dados.

Às secretárias do Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, Andrea e Eloísa, por receberem os pacientes e a equipe sempre com um sorriso aconchegante, e aos técnicos de coleta de sangue, Suzete e Rodrigo, por realizarem o procedimento com carinho, ajudar a identificar o material e, por algumas vezes, ficarem além do seu horário para dar conta da nossa demanda, também agradeço.

Ainda, sou grato Professor Ives Passos pela disponibilidade, entusiasmo e conhecimento profundo sobre *machine learning*; ao Professor Cristian Zanon, da Universidade São Francisco, Itatiba-SP, que há 4 anos enviou a tradução da escala de ruminação, que havia recém feito, para que pudéssemos usar aqui; e pelo apoio e amizade das colegas Fernanda Baezza e Miriam Brunstein, psiquiatras contratadas do HCPA.

Agradeço ao HCPA e ao Serviço de Psiquiatria pela acolhida desde 1996. Em especial, agradeço aos médicos contratados e aos chefes dos ambulatórios em que realizamos a coleta de dados, por abrirem as portas para nossa equipe, Professores Paulo Abreu, Maurício Kunz, Clarissa Gama, Marcelo Fleck, Giovanni Salum e Gisele Manfro, e aos médicos contratados Dra. Maria Inês Lobato, Marco Caldieraro, e Marcelo Basso. Agradeço aos alunos da graduação pelo convívio estimulante durante um ano do estágio de docência e por aumentarem meu desejo de ser professor.

Agradeço e dedico esta tese aos pacientes que generosamente confiaram e compartilharam boa parte de seu sofrimento à nossa equipe. Sem eles, não seria possível chegar ao final desta etapa do meu desenvolvimento acadêmico com um trabalho complexo, frutífero e auspicioso, pois outros colegas também poderão usar estes dados tão ricos, e também por possibilitar o avanço no conhecimento sobre a ruminação e proporcionar tratamento futuramente.

Agradeço aos amigos de toda minha vida. Com eles cresci e cresço. Com eles me divirto. Com eles me tornei o “tio Équico”, o “dindo Érico”, e sigo sendo uma criança arteira. E também com alguns pude sobreviver aos furacões da vida. Muito obrigado Gabriela Favalli, Daniel Spritzer, Guilherme Dable e Alex Haas por estarem atentos e por perto quando mais precisei. Também são muito importantes os amigos e colegas Rafael Karam, Mariana Eizirik e Guilherme Polanczik, por estarem de peito aberto, pelo constante estímulo, curiosidade e amor que trocamos. Agradeço aos meus amigos, músicos e parceiros de composição Ricardo Barpp, Gian Becker, André Lucciano, Alex Haas e Guilherme Dable pelas horas criativas que tocamos, cantamos e inventamos melodias juntos para deixar a vida muito mais alegre de ser vivida. À Maria Cristina Vasconcellos, por caminhar comigo *pie detrás de pie* nesta trama. Também não poderia deixar de mencionar minha gratidão aos inúmeros amigos e professores que já fizeram parte da minha trajetória de forma determinante, mas que por fluxos divergentes da vida hoje estão distantes.

Agradeço a Luciana Oliveira, parceira com quem rio e choro de bobagens e coisas sérias. Obrigado por me apoiar e compreender as ausências.

Agradeço às leituras atentas e ideias aguçadas que tens. E também agradeço ao olhar amoroso, pois foi combustível imprescindível para o término desta tese.

Aos meus familiares, agradeço pelo suporte e carinho. Em especial, agradeço aos meus pais por estarem a postos pra conversar, saber como vão as pesquisas, o consultório, as músicas e as “coisas do coração”. Adoram ficar com minha filha e tomar um mate. Este doutorado não sairia sem eles. Também agradeço à minha irmã, Silvana, pela convivência amorosa desde quando compartilhávamos o quarto na infância e pelo exemplo de dedicação ao mais caro da vida, a sua família. E também ao seu esposo, Davi Felipe, pelo humor sensível e amorosidade no convívio íntimo, além de ser um exemplo de pesquisador, profissional e pai dedicado. E também agradeço à minha sobrinha, Elisa, quem minha filha chama carinhosamente de “primima”, que chegou há pouco tempo, mas já encheu nossa família de alegria e novas histórias.

Tenho muito a agradecer a minha filha Isadora pela alegria, energia e por me mostrar que cada um tem seu ritmo. Com isso, entendi que outra vida seria possível. Criei coragem e mudei o rumo da história. Obrigado Isadora por estar por perto, cantando, dançando, sujando, rindo, chorando, brincando... “Eu só te dei uma vida. E você me deu mais mil, mais de mil, mais de mil”.

*O mundo, infelizmente, é real
e eu, infelizmente, sou o Borges.*

Jorge Luís Borges, 1946

*De poesia –
mas o que é isso, poesia.
Muita resposta vaga
já foi dada a essa pergunta.
Pois eu não sei e não sei e me agarro a isso
Como a uma tábua de salvação.*

Wisława Szymborska, 1993

RESUMO

Introdução: Ruminação é a perseveração mal-adaptativa de pensamentos auto-centrados. Evidências sinalizam que ela está associada com início e manutenção de episódios depressivos, e ocorre em múltiplos transtornos mentais. A ruminação está associada com marcadores de desenvolvimento psicopatológico, como volumetria cerebral, memória, genes do BDNF e serotonina. É necessário aprofundar o conhecimento da ruminação enquanto traço dimensional, e conhecer melhor sua associação com variáveis sócio-demográficas, biológicas e clínicas para entender quando passa a ser um sintoma. Entretanto, aferi-la é um desafio, considerando que só existem escalas psicométricas. A mais utilizada, *Ruminative Response Scale* (RRS), foi validada em amostras não-clínicas.

Objetivos: Avaliar ruminação transdiagnosticamente e determinar a validade de constructo da RRS em amostra clínica, buscando determinar fatores sócio-demográficos, clínicos e neurobiológicos associados a maiores escores de ruminação.

Métodos: Estudo transversal, amostra não-probabilística. Foram convidados a participar 944 pacientes em atendimento psiquiátrico ambulatorial no HCPA entre março/2015 e junho/2016, maiores de 18 anos, que soubessem ler e escrever, e portadores de transtornos bipolares, depressão, esquizofrenia, esquizoafetivo, ansiedade generalizada, pânico, fobia específica e obsessivo-compulsivo. Foram excluídos 373 com doenças que alteram resposta inflamatória, dependência química, gravidez, lactação, doenças neurológicas, vasculares e degenerativas. Recusaram-se a participar 254. Foram incluídos 317 pacientes, e 200 completaram a coleta de dados, que foi realizada em 4 etapas: 1) perfil sócio-demográfico e escalas auto-aplicáveis: ruminação, preocupação e funcionalidade; 2) amostras de sangue e entrevista clínica para aplicação das escalas de sintomas: depressão, mania, ansiedade e gravidade; 3) confirmação diagnóstica; e 4) processamento, armazenamento e análises bioquímicas das amostras de sangue. No primeiro artigo, revisamos sistematicamente a literatura sobre ruminação nos transtornos bipolares. No segundo, determinamos as

validades de construto e externa da RRS. No terceiro, usamos *machine learning* para encontrar padrões de ruminação e determinar quais variáveis associadas preveem ruminação.

Resultados: Ruminação está presente em todas as fases do transtorno bipolar, e é um sintoma estável independente do estado de humor, apesar de ter relação estreita com ele. Verificou-se também que mulheres ruminam mais que homens. Os escores de ruminação foram menores nos portadores de esquizofrenia que nos com depressão maior, bipolaridade e ansiedade. RRS apresentou boa confiabilidade, com 2-fatores correlacionados, *brooding* e ponderação, que apresentaram similaridade nas correlações com medidas clínicas, confirmando a validade externa transdiagnóstica. Por fim, encontrou-se que as variáveis associadas aos pacientes que mais ruminam são preocupação, sintomas de ansiedade generalizada e depressão, gravidade, nível socioeconômico e diagnóstico atual de pânico, sinalizando que ruminação pode ser um marcador de maior sensibilidade à ansiedade.

Discussão: Ruminação parece ser um sintoma transdiagnóstico marcador de sofrimento. Os resultados desta tese contribuem para ampliar a discussão sobre diagnóstico psiquiátrico, agregando evidências para aprimorar as definições de limites e sobreposições diagnósticas entre as doenças mentais em que a ruminação ocorre. Por fim, conhecer melhor os mecanismos bioquímicos e clínicos envolvidos na ruminação contribuem na compreensão sobre quando ela deixa de ser um traço normal e vira um sintoma que necessita de tratamento.

Palavras-chave: ruminação, ruminação tóxica, ponderação reflexiva, Ruminative Responses Scale, validade de constructo, validade externa, RDoC, transdiagnóstico, marcadores inflamatórios, interleucina, BDNF, aprendizado por máquina.

ABSTRACT

Introduction: Rumination has been described as maladaptive perseveration of self-centered thoughts. Evidence indicates that rumination is associated with onset and maintenance of depressive episodes, it's present in several mental disorders. Rumination is associated with markers of development of psychopathology, such as cerebral volumetry, memory, BDNF and serotonin genes. Measuring rumination is a challenge, considering that are available only psychometric scales. The most used, the Ruminative Responses Scale (RRS), was validated on non-clinical samples.

Objectives: To evaluate transdiagnostically the rumination and to determine construct validity of the RRS in outpatients, in order to determine which associated factors lead the patients to ruminate.

Methods: Cross-sectional study, non-probabilistic sample. A total of 944 patients in psychiatric outpatient treatment at HCPA between March / 2015 and June / 2016, major than 18 years old, knowing read and write, presenting bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, phobia specific and obsessive-compulsive disorder were invited to participate. We excluded 373 patients with diseases that alter inflammatory response, chemical dependence, pregnancy, lactation, neurological, vascular and degenerative diseases. Two hundred fifty four refused to participate, 317 were included, and 200 completed the data collection, which was performed in 4 stages: 1) socio-demographic profile and self-applicable scales: rumination, worry and functionality; 2) blood samples and clinical interview for the application of symptom scales: depression, mania, anxiety and severity; 3) diagnostic confirmation; and 4) processing, storage and biochemical analyzes of blood samples. In the first article, we systematically reviewed the literature on rumination in bipolar disorders. In the second, we evaluated construct and external validity of RRS. In the third, we used machine learning algorithms to find patterns of rumination and to determine which associated variables predict rumination.

Results: Rumination is present in all phases of bipolar disorder, it is a stable symptom, independent of mood, despite it has close relationship with it. It has also been found that women ruminate more than men. Rumination scores were lower in patients with schizophrenia than in major depression, bipolarity and anxiety patients. RRS presented good reliability, with correlated 2-factors, brooding and pondering, which presented similar correlations with clinical measures, confirming the external transdiagnostic validity. Finally, it was found that the variables associated with the greater scores of rumination are worry, symptoms of generalized anxiety and depression, severity of symptoms, socioeconomic level and current diagnosis of panic, signaling that rumination may be a marker of greater sensitivity to anxiety.

Discussion: Rumination seems to be a transdiagnostic symptom of suffering. The results of this thesis contribute to broadening the discussion about psychiatric diagnostic, adding evidence to improve the definitions of limits and diagnostic overlaps between mental illnesses in which rumination occurs. Finally, a better understanding of the biochemical and clinical mechanisms involved in rumination may contribute to understanding of when rumination ceases to be a normal trait and becomes a symptom that requires treatment.

Keywords: rumination, brooding, reflective pondering, Ruminative Responses Scale, construct validity, external validity, RDoC, transdiagnostic, inflammatory markers, interleukin, BDNF, machine learning algorithm.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
1.1.	Breve histórico	17
1.2.	O cenário atual	18
1.3.	Ruminação	20
1.4.	Justificativa	35
2.	OBJETIVOS	37
3.	METODOLOGIA	38
3.1.	Desenho do estudo	38
3.2.	Campo	38
3.3.	Participantes	38
3.4.	Procedimentos	40
3.5.	Análises estatísticas	46
3.6.	Considerações éticas	46
4.	RESULTADOS	47
4.1.	Fluxogramas	47
4.2.	Artigo 1	48
4.3.	Artigo 2	57
4.4.	Artigo 3	88
5.	DISCUSSÃO	112
5.1.	Achados	112
5.2.	Limitações	113
5.3.	Outros desfechos relevantes	114
5.4.	Perspectivas Futuras	115
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
	APÊNDICE A - Artigo completo publicado em periódico durante o período do doutorado ..	125
	APÊNDICE B - Outras produções bibliográficas durante o período de doutorado	131
	ANEXO 1– Metadados	133
	ANEXO 2 – Protocolo de Pesquisa 1	134
	ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	135
	ANEXO 4 – Protocolo de Pesquisa 2	141
	ANEXO 5 – Protocolo de Pesquisa 3	151
	ANEXO 6 – Protocolo de Pesquisa 4	152
	ANEXO 7 – Protocolo de Pesquisa 5	160

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

FIGURA 1 – Fluxograma dos estudos de validação da *Ruminative Response Scale*.

FIGURA 2 - Fluxograma dos métodos de coleta de dados, armazenamento e análises das amostras obtidas no projeto “Avaliação dos mecanismos de ruminação nos transtornos mentais: uma abordagem RDoC (*Research Domain Criteria*)”.

FIGURA 3 – Fluxograma da coleta de dados e resultados em cada etapa.

FIGURA 4 - Ruminação como um traço dimensional.

TABELA 1 - Os domínios de RDoC (linhas) e as variáveis para investigação (colunas).

LISTA DE SIGLAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AFC – Análise Fatorial Confirmatória
AFE – Análise Fatorial Exploratória
ANS – Grupo de pacientes com Transtornos de Ansiedade
APA – *American Psychiatric Association*
BDI - *Beck Depression Inventory*
CERQ - *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire*
CGI-S – *Clinical Global Impression – Severity of illness*
CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças
CPC – Centro de Pesquisa Clínica
DEP – Grupo de pacientes com Transtorno Depressivo Maior
DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ESQ – Grupo de pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Esquizoafetivo
FAST - *Short Functioning Test*
GAD-7 – *Generalized Anxiety Disorder – 7*
GPPG – Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDRS – *Hamilton Depression Rating Scale*
NIMH – *National Institute of Mental Health*
PSWQ – *Penn States Worry Questionnaire*
RDoC – *Research Domain Criteria*
RPA - *Responses to Positive Affect*
RRS – *Ruminative Response Scale*
TAB – Grupo de pacientes com Transtornos Bipolares
TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WHO – *World Health Organization*
YMRS – *Young Mania Rating Scale*

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Estudo transdiagnóstico da ruminação nos transtornos mentais: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtornos bipolares, depressão e transtornos de ansiedade”. Os estudos oriundos dessa tese foram desenvolvidos dentro do projeto GPPG 14-0515: “Avaliação dos mecanismos de ruminação nos Transtornos mentais graves: uma abordagem RDoC (*Research Domain Criteria*)”, no HCPA, dentro da linha de pesquisa “RDoC: *Research Domain Criteria*”.

O estudo tem o intuito de investigar a ruminação como um marcador trans-diagnóstico em Psiquiatria. Os artigos foram realizados no HCPA, com pacientes oriundos de uma mesma amostra.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Breve Histórico

As instituições psiquiátricas passaram a exercer função médica em meados do século XVIII. Até então, elas não eram concebidas para curar, apenas como um local que exercia um misto de segregação, caridade e assistência (1). A psiquiatria adentrou o século XX marcada por um modelo assistencial asilar, estigmatizante e produtor de anomia (2). Com grande esforço e muitas resistências, ao longo dos últimos 100 anos a Psiquiatria foi entrando nas Universidades e nos Hospitais Gerais. Com isso, surgiu a necessidade de se aprimorar os tratamentos e reduzir, não apenas o sofrimento dos pacientes e de suas famílias, mas também minimizar o custo bilionário de suas consequências sociais. Neste sentido, urge buscar a fisiopatologia das doenças mentais.

Uma das dificuldades técnicas em se realizar estudos em psiquiatria eram os múltiplos nomes para as mesmas apresentações clínicas. Assim, ficou clara a necessidade de se criar, em primeiro lugar, uma linguagem comum entre os pesquisadores para promover o avanço do conhecimento. Logo após o final da segunda guerra mundial, a Organização Mundial da Saúde desenvolveu a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), que se encontra atualmente na 10ª Edição (3), e a Associação de Psiquiatria Americana desenvolveu o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), que atualmente está na 5ª Edição (4). A partir desta legítima necessidade e iniciativas, houve um enorme avanço nos tratamentos dos transtornos mentais e no conhecimento em neurociências.

Entretanto, alguns pesquisadores têm se intrigado com a alta comorbidade entre diagnósticos psiquiátricos formulados a partir deste manuais. Com o passar das décadas, ficou evidente também a limitação dos tratamentos medicamentosos, especialmente nos casos mais graves, não apenas por seus efeitos adversos, mas principalmente por seu efeito parcial em esbater os sintomas em boa parte destes pacientes. Ainda, há dificuldade em se transpor os

achados das pesquisas básicas para a prática clínica. Tais adversidades, em parte, estão relacionadas à multiplicidade de diagnósticos existentes, com conseqüente elevada presença de comorbidades e bases neurobiológicas compartilhadas por transtornos mentais distintos. Podemos pensar, então, que o principal motivo para a criação dos manuais diagnósticos, com o passar do tempo, tornou-se o maior limitador para encontrar as bases neurobiológicas das doenças mentais (5)

O avanço das pesquisas em neurociências tem estimulado alguns pesquisadores a buscar fatores que possam desempenhar um papel comum na etiologia da doença mental (6). Assim, nesta última década, abriu-se a perspectiva de se diagnosticar fazendo um caminho alternativo do trilhado até agora pela Psiquiatria, mas já trilhado por outras áreas da Medicina: partir de uma base neurobiológica e genética conhecida, encontrar os sintomas da respectiva doença mental.

1.2 O cenário atual

Nos últimos anos, é comum encontrar artigos científicos que tenham apresentado resultados a partir de amostras de pacientes com múltiplos diagnósticos de transtornos mentais com sintomas comuns, chamados de transdiagnósticos, onde se busca saber o que há de comum entre estes transtornos mentais. Nesse sentido, o *National Institute of Mental Health* (NIMH), no seu *NIMH Strategic Plan for Research* (7), estruturou um projeto chamado de *Research Domain Criteria* (RDoC)(8), que tem por objetivo integrar a pesquisa em neurociência atual e a psicopatologia. As pesquisas RDoC seguem três princípios, todos divergem da abordagem diagnóstica atual:

1) RDoC consiste em um sistema dimensional de classificação das doenças mentais, abrangendo do normal ao anormal e estabelecendo pontos de corte como, por exemplo, leve, moderado e grave.

2) RDoC almeja entender as doenças mentais a partir da relação entre comportamento, circuitos cerebrais destes comportamentos, genética e

epigenética, ao invés do sistema atual de classificação, que oferece uma definição de doença e então estimula a busca das bases neurobiológicas destas categorias.

3) As pesquisas RDoC podem usar muitas unidades de análises diferentes para a definição dos constructos em estudo, que são as unidades fundamentais de análise neste sistema (por exemplo, imagem, atividade fisiológica, comportamento e sintomas auto-referidos). Com isso, os pesquisadores podem escolher de uma até várias variáveis diferentes e independentes para a análise.

Portanto, a pesquisa RDoC se baseia na investigação de inúmeras variáveis (por exemplo, genes, moléculas, células, circuitos neurais, fisiologia [cortisol, frequência cardíaca]) dos constructos relacionados aos principais aspectos da motivação, cognição e comportamento social, que são agrupados em cinco domínios descritos na Tabela 1:

- 1) Sistema de valência negativa (sistemas da motivação aversiva),
- 2) Sistema de valência positiva,
- 3) Sistemas cognitivos,
- 4) Sistemas de processos sociais,
- 5) Sistemas de excitação/regulação.

Os investigadores podem escolher qualquer nível de análise para ser a variável independente para a classificação (ou vários níveis, em alguns casos, como por exemplo, o funcionamento comportamental estratificado por um polimorfismo genético), enquanto as variáveis dependentes podem ser selecionados a partir de múltiplas colunas. Além disso, quando os constructos são tipicamente estudados em um contexto de determinado paradigma científico, uma coluna para este "paradigma" pode ser adicionada, desde que ele não represente uma unidade de análise.

Desde a publicação deste plano estratégico para pesquisa do NIMH (8), muitos pesquisadores estão investigando domínios dimensionais, em especial, sintomas transdiagnósticos. Destacam-se os fatores de regulação emocional, entre eles estão a ruminação e preocupação (9).

Tabela 1: Os domínios de RDoC (linhas) e as variáveis para investigação (colunas).

	Gene s	Moléculas	Células	Circuitos neurais	Fisiolo gia	Comportament o	<i>Self- report</i>
Sistema de valência negativa							
Sistema de valência positiva							
Sistemas cognitivos							
Sistemas de processos sociais							
Sistemas de excitação/ regulação							

1.3 Ruminação

Os seres humanos se destacam entre as espécies do planeta pela capacidade de reflexão sobre si mesmo. A autorreflexão, que é o processo de focar o raciocínio sobre suas próprias experiências, pensamentos e sentimentos, tem sido foco de desenvolvimento e de pesquisa desde o início do século XX, na psicanálise, até os dias atuais com as pesquisas genéticas (10, 11).

1.3.1 Conceito

A ruminação é considerada uma forma de autorreflexão mal adaptativa. Ela tem sido descrita como a perseveração de pensamentos autocentrados e repetitivos (12). É um fenômeno que depois que inicia é difícil de parar. Pode-se considerar que ela é um “efeito adverso” da autorreflexão, ou seja, surge de uma comparação do estado mental atual com o que se idealizava estar vivendo no momento. Portanto, está ligada diretamente ao sofrimento psíquico e pode ser classificada dentro do ‘Sistema de Valência Negativa’ do projeto RDoC do NIMH, sendo considerada um constructo relacionado a perda (13). Para tentar dar conta desta complexidade, operacionalizar os conceitos e gerar resultados, é importante ressaltar as três teorias sobre a origem, evolução e função da ruminação:

a) a "Teoria do Conflito de Objetivos" argumenta que a ruminação é uma resposta cognitiva negativa à falta de ação ou falha comportamental em não alcançar os objetivos identificados satisfatoriamente, de modo que a ruminação seria uma tentativa de dar sentido à frustração (14). Há evidência que indivíduos que falham em alcançar seus objetivos sentem um bem-estar reduzido (15) e tem mais sintomas depressivos (14).

b) a "Intolerância à Incerteza", definida como um viés cognitivo que afeta o modo como uma pessoa interpreta e responde as situações de incertezas, propõe que a ruminação é uma resposta cerebral ao não conhecimento e ao não controle das situações incertas da vida (16). Nesta teoria, sugere-se que os indivíduos com intolerância a incerteza são mais sensíveis ao estresse e usam estratégias de *coping* mal adaptativas, como processos cognitivos disfuncionais e ruminação, para tentar reduzir as incertezas. Como isso é impossível, estes indivíduos aumentam seus estados afetivos de ansiedade (17). Essas duas teorias não foram aplicadas com tanta frequência em contextos clínicos, por isso não está claro se elas mudarão nosso pensamento sobre o papel da ruminação no surgimento e na manutenção de transtornos mentais (17, 18).

c) a “Teoria de Estilos de Resposta”, mais amplamente estudada e aplicada em contextos clínicos, propõe que a ruminação ocorre em resposta a

eventos da vida, principalmente consequentes à perda de controle, estresse e aos que despertam afeto negativo ou humor depressivo (19). A ruminação não leva o indivíduo ativamente a se engajar em uma solução real para resolver o que despertou tal processo, sejam problemas ou não (20). A Teoria de Estilos de Resposta propõe que cada pessoa desenvolve ao longo de sua existência um estilo próprio de responder às demandas e situações da vida (21). Nesta teoria, a ruminação é um dos quatro estilos de enfrentamento cognitivo. Os outros três são: distração (pensamentos e comportamentos que fazem a mente do indivíduo se desligar dos sintomas depressivos), solução de problemas (atividades resolutivas para os problemas que causaram os sintomas depressivos ou estresse) e engajar-se em uma ação de risco (atividades prazerosas e com risco, sem pensar/planejar, que levam o indivíduo a fugir dos sintomas depressivos). Distração e solução de problemas são estratégias de *coping* consideradas adaptativas, pois estão associadas a melhores desfechos e, portanto, a reforço positivo para as escolhas futuras, despertando emoções positivas e reduzindo as negativas (22). Já o estilo de resposta ruminação tem sido amplamente estudado na depressão e está associado a predizer surgimento, manutenção e recaída de episódios depressivos (21). Pesquisas subsequentes, especialmente do grupo de pesquisa da Susan Nolen-Hoeksema, demonstraram que a ruminação pode ser categorizada como adaptativa (reflexão ou ponderação reflexiva) ou mal adaptativa ("*brooding*" ou "ruminação tóxica") (23). Reflexão ou ponderação reflexiva é mais frequentemente associada com o pensar sobre os eventos que ocorreram, sobre os sentimentos suscitados pela angústia desta situação, e geralmente está associada à resolução ativa de tais situações. Em contraste, *brooding* ou "ruminação tóxica" ocorre mais em mulheres e está associado ao surgimento de emoções negativas e distúrbios de internalização (24). Ainda, ruminação está correlacionada com uma gama de estilos cognitivos mal adaptativos, incluindo estilos de inferência e atribuição negativa de significado, atitudes disfuncionais, desesperança, pessimismo, autocrítica, descontrole de impulsos, dependência química, sociotropia, carência afetiva e neuroticismo, mesmo após ser controlada para a presença de sintomas depressivos (10).

1.3.2 Ruminação e a validade de medida

A Teoria de Estilos de Resposta desenvolveu o instrumento *Response Styles to Depression Questionnaire* (RSQ) para medir os quatro estilos de resposta propostos (21). Este instrumento é um inventário autoaplicado sobre comportamentos e traços estáveis do indivíduo em resposta a sentimentos depressivos. Desde sua criação, suas propriedades psicométricas vêm sendo estudadas em um longo processo de validação. Conseqüentemente, seu conteúdo vem sendo modificado paulatinamente (ver na Figura 1).

Primeiramente, o RSQ tinha 71 itens, mas foi logo reduzido para 51 itens, sendo 32 de ruminação, 11 de distração, 4 de solução de problemas e mais 4 sobre atividades perigosas. Os respondedores eram convidados a pontuar em uma escala de 0 a 3 de acordo com o quão frequentemente eles se engajavam na atividade descrita no item em resposta (pensamentos e atividades) a um sentimento depressivo (22).

Esta escala foi levemente modificada por Thomas & Bentall (2002). Eles mantiveram os itens originais sobre ruminação e distração, e incluíram 6 itens na subescala de atividades perigosas para compensar a confiabilidade baixa dos itens relacionados. Além disso, o item 11 da escala original foi separado em dois novos itens, um referindo-se ao uso de álcool e o outro ao uso de outras drogas. No total, esta versão revisada ficou com 48 itens: 23 de ruminação, 11 de distração, 10 de atividades perigosas e 4 de solução de problemas (25). Esta versão teve suas propriedades psicométricas testadas através de análise fatorial exploratória (AFE) em estudantes de graduação da Universidade de Manchester, Reino Unido (26). Neste estudo, os autores encontraram 3 fatores distintos, nominados: ruminação, distração prazerosa e atividade de risco. A ruminação e a atividade de risco apresentaram associação com sintomas de depressão e hipomania. Porém, este estudo encontrou cargas fatoriais baixas para a maioria dos itens (variando de 0,30 a 0,78), sendo oito deles sem utilidade para o modelo subjacente (26).

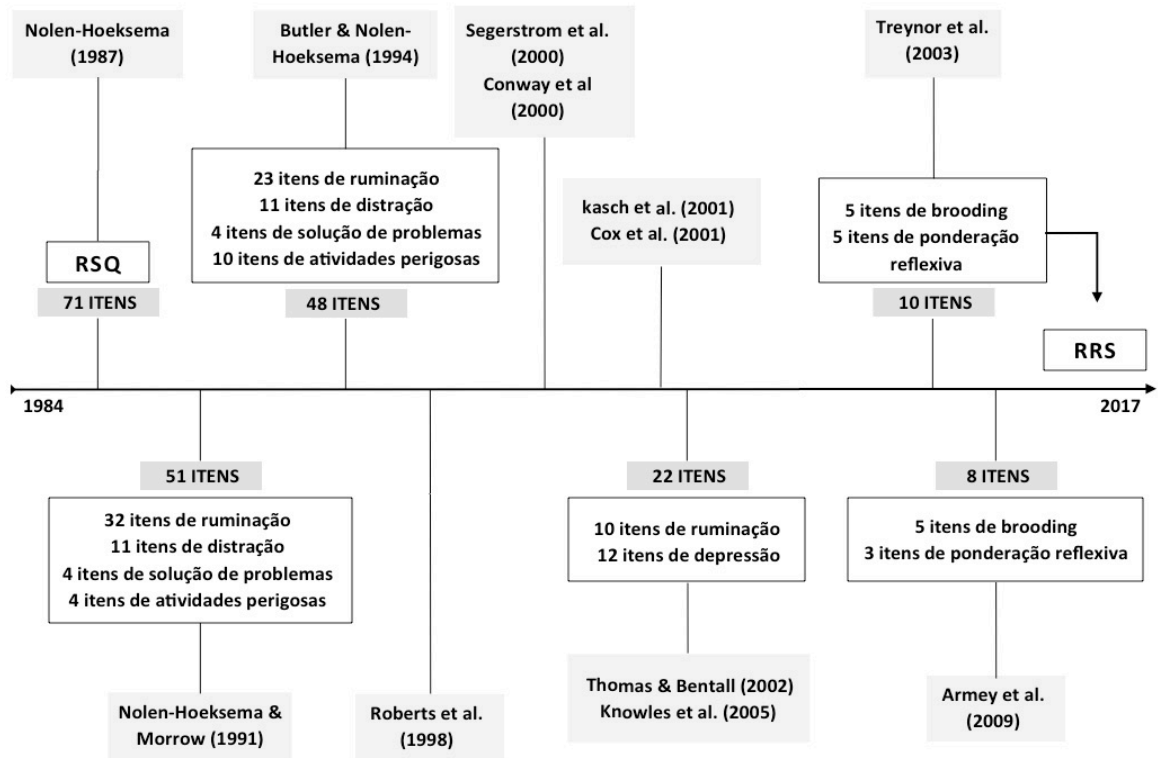


Figura 1. Fluxograma dos estudos de validação da escala *Response Styles to Depression Questionnaire* (RSQ) até sua versão reduzida atual *Ruminative Response Scale* (RRS).

Concomitantemente aos estudos anteriores, o próprio grupo que criou a escala original resolveu reconsiderar seu conteúdo. Treynor *et al.* (2003) propuseram algumas modificações no modelo inicialmente proposto baseados nas discussões suscitadas pelos estudos de validação (23): baixa validade psicométrica (27, 28), de estar significativamente associada a constructos não relacionados a ruminação como *emotion-focused coping*, temperamento negativo e autocrítica (29), da sobreposição com itens sobre sintomatologia depressiva (30, 31), e, por fim, com os achados mais robustos sendo justamente a correlação entre depressão e os itens que aferem a ruminação (24).

Treynor *et al.* (2003) realizaram este estudo em duas etapas (23). Na primeira, eles iniciaram com uma versão da escala RSQ de 22 itens (32), e julgaram apropriado incluir mais dois itens da escala original de 1987 (21) e mais um item inédito oriundo de estudos preliminares, que nunca havia sido testado para suas propriedades psicométricas. Com isso, avaliaram as propriedades psicométricas destes 25 itens de ruminação usando a amostra do um estudo prévio de Nolen-Hoeksema *et al.* (33). Baseados nos argumentos descritos no estudo de Sergerstrom *et al.* (30), retiraram da escala os quinze itens sobre pensamentos, sentimentos e comportamentos depressivos que apresentavam similaridades com itens do *Beck Depression Inventory* (BDI). Através de análise de componentes principais com rotação varimax avaliaram as propriedades psicométricas dos dez itens restantes. Encontraram dois fatores, com *eigenvalues* de 1,64 e 3,41, respectivamente, correspondendo juntos a 50,5% da variância comum. Além disso, denominaram um fator de “ruminação reflexiva” ou “ponderação”, e o outro de “ruminação tóxica” ou “*brooding*”. O coeficiente Cronbach’s *alpha* para subescala de ponderação foi de 0,72 e de *brooding*, 0,77. Na segunda etapa, avaliaram se estes dez itens restantes continuavam associados com depressão ou poderiam ser considerados um constructo independente. Através de uma série de análises de componentes principais entre as escalas de ruminação e o BDI, os autores consideraram que os dois fatores de ruminação apresentaram boa confiabilidade e independência dos itens de sintomas depressivos medidos pelo BDI, apesar de ainda apresentar uma correlação moderada e significativa (23). Esta versão reduzida da escala,

com apenas dez itens passou a ser chamada de *Ruminative Response Scale* (RRS), e passou a ser usada amplamente em inúmeras pesquisas (10).

Armey *et al.* (34) levantaram algumas discussões relevantes a respeito de alguns pontos deste estudo de Treynor *et al.* (23):

a) argumentaram que dos dez itens que restaram na escala dois vieram da versão original de 1987 (21) e fora criado um item novo, sem ter nunca sido testado antes;

b) mesmo com a retirada dos quinze itens relacionados diretamente com conteúdo depressivo mencionados acima, a escala reduzida seguira sendo moderadamente correlacionada com medidas de sintomas depressivos, merecendo com isso novas avaliações de sua independência;

c) a aplicação da escala fora por via telefônica, ou seja, os itens da escala foram lidos aos respondedores ao invés de cada participante ler, *per se*, os itens e responder marcando na folha de resposta a alternativa correspondente. Portanto, eles questionaram o quanto esta aplicação peculiar da escala influenciara a estrutura fatorial obtida no estudo.

Por conseguinte, Armey *et al.* (34) propuseram avaliar as propriedades psicométricas dos diversos modelos latentes conhecidos para explicar o arranjo dos itens e seus domínios através de análise fatorial exploratória. Primeiramente, aplicaram os 71 itens da versão original do RSQ, mais os itens exclusivamente encontrados no estudo de Treynor *et al.* (23), em uma amostra de estudantes universitários. Com efeito, eles encontraram superioridade no modelo de oito itens, referentes apenas àqueles itens sem ambiguidade com sintomas depressivos. Em um segundo momento, em uma nova amostra de estudantes, encontraram que este modelo de 8 itens apresentava os melhores *goodness of fit* para todos os parâmetros pesquisados comparados com demais modelos significativos oriundos da primeira etapa da pesquisa através de *structural equation modeling*. Por fim, os autores aplicaram esta versão com oito itens em uma terceira amostra de estudantes com risco para desenvolver depressão. Eles encontraram uma correlação significativa desta versão com 8 itens e sintomas de humor. Mesmo mantendo uma correlação com sintomas de humor, os autores propuseram que a escala deva ser reduzida para 8 itens, ficando o fator *brooding* composto por cinco itens e o de ponderação reflexiva

por três (34). É importante fazer uma ressalva, a partir do que pesquisamos na literatura internacional até o presente momento, esta versão com 8 itens ainda não fora testada para suas propriedades psicométricas em uma amostra clínica.

Existem outros instrumentos psicométricos que se propõem a avaliar ruminação. O *Responses to Positive Affect* (RPA) também é um instrumento auto-aplicável que mede a ruminação e amortecimento em resposta a afetos positivos em 3 subescalas: amortecimento, ruminação autocentrada e ruminação focada em emoções positivas (35). Este instrumento surgiu a partir da percepção dos autores que a ruminação também pode ocorrer em resposta afetos positivos, como euforia e alegria, e aqueles desencadeados por vitórias, ganhos e conquistas. Este instrumento mede um constructo diferente do que é proposto pela RRS, de medir ruminação depressiva. Porém, o RPA foi publicado pela primeira vez a menos de 10 anos. Com isso, fica evidente a necessidade de mais estudos de validade de constructo em amostras clínicas, para avaliar a confiabilidade, e para que sua aplicabilidade possa ser ampliada (36).

A outra medida psicométrica que mede ruminação é o *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire* (CERQ), que foi construído para avaliar nove estratégias de *coping* cognitivo para pessoas que vivenciaram eventos negativos na vida (37). Atualmente, o CERQ tem sido uma medida cada vez mais usada para avaliar estratégias de *coping*, incluindo ruminação como um traço adaptativo de enfrentamento de situações de estresse (38-40). O CERQ difere bastante do RRS, que avalia a ruminação como mal adaptativa e adaptativa diante de situações de angústia, especialmente depressiva.

1.3.3 Ruminação e os transtornos mentais

A ruminação vem sendo estudada como um fator relacionado a psicopatologia mental desde o início dos anos 80. Inicialmente, os estudos foram realizados com amostras de pacientes deprimidos. A ruminação é considerada um sintoma diagnóstico de depressão, sendo inclusive um item de da escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), instrumento que mede

sintomatologia depressiva e é amplamente usado nas publicações sobre depressão (43).

Diversos estudos longitudinais usando a escala RSQ mostraram que as pessoas engajadas no pensamento ruminativo têm maiores chances de desenvolver episódios depressivos após um a dois anos do que as pessoas não engajadas no pensamento ruminativo (10). Além disso, encontraram que a ruminação parece ser um traço estável tanto na vigência de sintomas depressivos quanto na ausência deles, o estado de remissão dos sintomas (44).

Estudos iniciais com sujeitos que vivenciaram estressores como desastres naturais e luto encontraram que aqueles sujeitos que ruminavam tiveram períodos mais longos e mais graves de humor depressivo seguidos a estes eventos do que aqueles que não ruminavam (45). Um outro estudo encontrou uma associação entre elevada ruminação e relato de violência sexual (46). Já um estudo recente revelou que facetas da consciência (*nonreactivity* e não-julgamento), uma forma indireta de avaliar pensamento ruminativo [um domínio de uma escala de neuroticismo] foram associadas com níveis mais baixos de humor disfórico em adolescentes através da análise de modelagem multinível (47). Neste mesmo estudo, os autores também encontraram que o uso de *mindfulness* interagiu com o estresse diário reduzindo a disforia subsequente, sendo os indivíduos menos conscientes a respeito de seu sofrimento psíquico os mais vulneráveis aos efeitos negativos do estresse (47). Estudos experimentais mostraram que induzir ruminação no contexto de uma situação de estresse levou tanto a humor ansioso quanto depressivo em adolescentes e adultos respectivamente (48). Todavia, um outro estudo que induziu ruminação não encontrou diferença entre pacientes bipolares e controles saudáveis (49). Além disso, os pacientes com maiores escores de ruminação diante de situações de estresse têm episódios psicóticos mais prolongados e maior chance de desenvolver transtornos depressivos, resultados também encontrados em amostras de crianças e adolescentes (10). Além disso, verificou-se que altos níveis de ruminação estão associados com baixa autoestima (50) e transtorno de estresse pós-traumático (10).

Na última década, os resultados de estudos sobre ruminação não são mais exclusivamente com pacientes deprimidos, pelo contrário, têm sido cada

vez mais frequente a publicação de estudos com amostra de pacientes portadores de transtornos de ansiedade e bipolar. Watkins encontrou em pacientes deprimidos que a ruminação está associada a maior chance de comorbidade com os transtornos de ansiedade generalizada, obsessivo compulsivo e de personalidade *borderline* (51). Yook *et al.* (18) encontrou maior ruminação em pacientes com depressão e transtorno de ansiedade generalizada que em controles saudáveis. Um recente estudo comparou ruminação entre pacientes com diagnóstico de depressão maior, bipolaridade, pânico com ou sem agorafobia, ansiedade generalizada e transtorno obsessivo compulsivo (52). Os autores verificaram que a ruminação está presente em todos os pacientes, com o menor nível de ruminação entre os pacientes com agorafobia, e surpreendentemente os pacientes portadores de transtornos bipolares apresentaram tanta ruminação quanto os portadores de depressão. Estes autores concluíram que os achados podem indicar um controle ineficiente do pensamento (52). Outro estudo atual, apesar de apresentar limitações importantes em sua metodologia, levantou a hipótese de que a ruminação pode explicar a ansiedade em pacientes com história de mania e hipomania (53).

Os estudos da ruminação em pacientes bipolares observou sua presença em todas as fases, incluindo a remissão (54-56). O que parece ser único em pacientes bipolares é que a ruminação pode ocorrer tanto em resposta a afetos positivos quanto negativos (57) e a ruminação é um sintoma estável entre episódios depressivos (42). Quando decorrente de afetos positivos, a ruminação está associada a estados hipomaníacos, e quando decorrente de afetos negativos, a quadros depressivos (58). Bipolares em fase interepisódica parecem ruminar mais diante de emoções positivas e negativas que controles saudáveis (49). Também há uma tendência dos pacientes bipolares a ruminar em resposta a afetos negativos em estados hipomaníacos, tendo seu conteúdo focado em suas experiências afetivas positivas e suas próprias qualidades positivas (57-59). Green *et al.* (41). encontraram que pacientes bipolares usam mais estratégias cognitivas mal adaptativas como ruminação, catastrofização e culpa que seus familiares e controles saudáveis. Outros dois estudos investigaram o papel da ruminação na relação entre suicídio e transtorno do humor. O primeiro estudo encontrou em pacientes bipolares que quanto maior os

escores de ruminação, maior os escores de ideação suicida (60). O segundo estudo, realizado com adultos que tiveram início do transtorno de humor na infância, encontrou que os pacientes que tentaram suicídio apresentaram menor chance de usar estratégias cognitivas mais adaptativas para lidar com seus sintomas depressivos que os pacientes que nunca tentaram suicídio, sendo os pacientes com os escores mais altos de ruminação os que apresentaram os menores escores no estilo adaptativo (61).

Pavlickova *et al.* (62) usou um método de auto-monitoramento chamado *Experience Sampling Method* em pacientes bipolares para avaliar a associação temporal entre humor, autoestima, ruminação e *coping*, e vice-versa, controlado para sintomas de depressão e mania. Este estudo encontrou que vivenciar humor e autoestima baixos leva a ruminação no ponto de tempo imediatamente subsequente a estas vivências, enquanto vivenciar humor positivo e elevada autoestima podem disparar comportamentos de risco (62). Ainda neste estudo, altos níveis de afeto negativo e baixos níveis de afeto positivo levaram ao subsequente engajamento na ruminação, e esta, por sua vez, impactou fortemente no humor, causando amortecimento (62). Os autores também encontraram que ruminação reduziu os afetos positivos, mas não aumentou afetos negativos, nem alterou a autoestima, enquanto *coping* e tomada de risco sucederam aumento de afetos positivos e não alteraram afetos negativos. Apenas *coping* sucedeu aumento na autoestima (62). Este estudo vem ao encontro da hipótese de Dempsey *et al.* (63) sobre ruminação contribuir para piorar os estados hipomaníacos e maníacos exacerbando-os ou mantendo-os (tendência de ficar pensando sobre as qualidades positivas do *self*, as experiências afetivas positivas e as circunstâncias favoráveis da vida). Alguns estudos recentes de neuroimagem suportam a hipótese de que ruminação talvez mantenha o estado de humor pelo estabelecimento de um ciclo vicioso (64-66). Em pacientes bipolares a ruminação em resposta a um afeto positivo pode estar associada à perspectiva de recompensa, iniciando um ciclo de pensar que pode maximizar a gratificação (10, 50).

A ruminação também tem sido associada a outras formas de psicopatologia. Dois estudos prospectivos em adultos descobriram que a ruminação prediz aumentos no consumo excessivo de álcool e/ou sintomas de

abuso de álcool ao longo do tempo (67). Da mesma forma, Nolen-Hoeksema *et al.* (68) constataram que adolescentes do sexo feminino com altos escores de ruminação foram mais propensas a desenvolver não só depressão, mas abuso de álcool, e elas também eram mais propensas a preencher os critérios diagnóstico de abuso de álcool durante o período de 4 anos de duração do estudo. Neste mesmo estudo, as adolescentes propensas a ruminar também estiveram mais propensas a desenvolver sintomas de bulimia nervosa, especialmente compulsão alimentar ao longo destes 4 anos (68). A ruminação não predisse mudanças nos sintomas de externalização (agressividade e delinquência) nessas adolescentes. Assim, os autores sugeriram que a ruminação poderia predizer sintomas de internalização e comportamentos escapistas (substitutivos).

Gruber *et al.* (69) encontraram que ruminação e preocupação foram sintomas transdiagnósticos entre transtorno bipolar e insônia. Mais recentemente, duas pesquisas compararam as habilidades cognitivas sociais de pacientes portadores de esquizofrenia, bipolaridade e controles saudáveis. Os pesquisadores encontraram em ambos os trabalhos que os portadores de esquizofrenia ruminam e se culpam mais que os outros dois grupos (40, 70). No primeiro estudo, pacientes portadores de esquizofrenia e bipolaridade usaram menos estratégias adaptativas, como colocar em perspectiva, que os controles (70). Além disso, nos portadores de transtorno bipolar a ruminação predisse sintomas de depressão, ansiedade e hipomania, assim como o pouco uso de reformulação positiva dos eventos negativos da vida também predisse tais sintomas. Os autores ainda consideraram que estes achados poderiam estar associados a uma redução cognitiva na função executiva frontal (como o da capacidade de interpretar o estímulo emocional negativo usando estratégias de reparo), já bem descrito tanto em pacientes portadores de esquizofrenia quanto de bipolaridade (70). No segundo trabalho, observaram que os pacientes portadores de esquizofrenia usavam mais defesas projetivas que os pacientes com transtorno bipolar, e que estes se culpavam mais e usavam menos reforço positivo que os controles (40). No teste de reconhecimento de emoções faciais, os pacientes portadores de esquizofrenia obtiveram pior desempenho que os pacientes com transtorno bipolar. Os autores propuseram que os achados

evidenciavam um mal uso das capacidades cognitivas sociais nestes transtornos devido a possível disfunção nas redes neurais fronto-límbicas (40).

Michel *et al.* (45) propuseram que a ruminação pode representar o mecanismo pelo qual se dá a relação entre exposição ao estresse e o início da psicopatologia de internalização, baseado nos achados de que tanto ruminação quanto eventos traumáticos predizem início de depressão e ansiedade e, além disso, que a região cerebral ativada diante de uma rejeição social é a mesma ativada durante a autorreflexão. Ghaznavi & Deckersbach (58) propuseram que há uma ligação entre disfunção executiva (principalmente no controle executivo inibitório) e a tendência a ruminar, tanto em pacientes em estado depressivo quanto maníaco no transtorno bipolar. Estes autores argumentaram que as evidências mostraram a mesma associação em pacientes com depressão maior comparados a controles saudáveis. E ainda, juntamente com outro estudo de revisão (71), ressaltaram que os pacientes que estão engajados na atividade ruminativa demonstraram uma dificuldade maior em mudar o foco de atenção e executar tarefas novas comparados aos que não estão (58). Não obstante, são achados insipientes que necessitam ser replicados futuramente.

Diante de todos estes dados, fica evidente que a ruminação não é um sintoma específico do transtorno depressivo, nem surge apenas subsequentemente a vivência de afetos negativos e reverses da vida. A ruminação parece ser um fenômeno independente do estado de humor, mas mantendo uma correlação estreita com ele e com as funções executivas. Assim, alinhado a premissa de Watkins de que ruminação é um sintoma transdiagnóstico (51), já que está presente em pacientes com múltiplos transtornos mentais, a ruminação deve continuar sendo pesquisada como um sintoma dimensional, ou seja, sendo estudada dentro do paradigma da pesquisa RDoC. Desse modo, a ruminação poderia relacionar e integrar componentes cognitivos, emocionais e comportamentais diante dos atuais avanços nas pesquisas genéticas (48, 72), moleculares (71), celulares (73) e de circuitos neurais (74). Quem sabe, com isso, poderia contribuir para aprimorar o modelo diagnóstico atual que agrupa os sintomas em *clusters* e não considera as bases neurobiológicas dos sintomas para integrar os diagnósticos (75). Obviamente,

todas estas hipóteses necessitam de investigações futuras para conferir validade e confiabilidade.

1.3.4 Ruminação e os achados neurobiológicos

As evidências de estudos neurobiológicos a respeito da ruminação datam da presente década. Entre eles, destacam-se os estudos de neuroimagem em pacientes bipolares que ruminam versus controles, sendo as principais áreas com alterações funcionais as regiões do córtex pré-frontal (medial, dorso-lateral, cíngulo anterior, orbital) e a amígdala (10, 52, 70, 71), em acordo com a hipótese de que a disfunção executiva pode subjazer a tendência a ruminar em pacientes bipolares (52, 76). Alguns estudos encontraram que ruminação impõe impacto negativo sobre a função cognitiva nos transtornos de humor, particularmente sobre memória autobiográfica, inibição, flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, *memória de trabalho* e atribuição negativa ao viés atencional (71). Recente estudo com indivíduos velhos saudáveis encontrou naqueles com maior ruminação aumento da ativação da amígdala durante a busca por memórias específicas, redução do engajamento das redes corticais durante a elaboração cognitiva, e menor habilidade na recuperação de memórias autobiográficas comparado aos que não ruminavam (74). Pensa-se que pacientes bipolares podem ruminar porque eles experimentam dificuldade em inibir sua persistência em *self-focus* (76), uma vez que este processo tenha sido iniciado em resposta a afetos positivos e negativos (62).

Além disso, ruminação está associada com alterações no processo de memória e com alterada atividade na área pré-frontal (12). Sabe-se que BDNF desempenha um papel nas funções do hipocampo, na plasticidade sináptica em situações de estresse e no funcionamento do córtex pré-frontal (77). E, em estudos iniciais, as evidências apontam que o volume do hipocampo está reduzido e as anormalidades na função cognitiva são primariamente encontradas no córtex pré-frontal dorso-lateral tanto em pacientes deprimidos quanto bipolares (71). Nolen-Hoeksema *et al.* (10) propuseram que a ruminação

pode ser um mediador entre o gene do BDNF (Val66Met) e os sintomas depressivos. Um estudo com 200 adolescentes do sexo feminino e suas mães encontrou nas adolescentes que o genótipo Val/Val do BDNF foi associado a maior ruminação e maior início de depressão na infância que o genótipo Val/Met, enquanto nas mães com depressão de início na idade adulta o genótipo Val/Met associou-se mais com sintomas depressivos (78). Além disso, tanto nas adolescentes quanto nas mães, ruminação foi um mediador significativo da relação entre o genótipo Val/Val e Val/Met respectivamente e sintomas depressivos.

Em relação a achados da ruminação com marcadores inflamatórios , a luz das nossas buscas na literatura científica mundial, encontra-se apenas um artigo conduzido em estudantes saudáveis. Woody *et al.* (11) verificaram em 34 mulheres que ruminação reflexiva predisse uma redução nos valores da interleucina 6 (IL-6) plasmática após uma hora da aplicação de estímulo estressante. E não evidenciaram associação entre tal estímulo com Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (11).

1.4 Justificativa

A ruminação é um fenômeno mal adaptativo presente em muitos pacientes portadores de diversos transtornos mentais, não sendo exclusividade dos sujeitos com depressão. Portanto, compreender mais a respeito da ruminação pode lançar luz a cerca das possíveis contribuições sobre o processo de desencadeamento e da tendência a permanecer ruminando, da associação com o surgimento de transtornos mentais ou seu agravamento, e também pode aprimorar as definições de limites e sobreposições diagnósticas entre as doenças mentais em que este sintoma ocorre.

Para isso, já que a ruminação tem sido amplamente estudada no transtorno depressivo, e tem resultados insipientes nos demais transtornos em que também ocorre, no primeiro artigo buscamos conhecer melhor os achados sobre ruminação nos transtornos bipolares (artigo 1). A partir dele, percebemos que seria necessário replicar os achados psicométricos conduzidos em amostras de estudantes e comunitária da versão de 10 itens da escala RRS, para, com isso, ampliar sua validade externa para amostras clínicas de portadores de transtorno mental (artigo 2). Por fim, no terceiro artigo, o objetivo foi avaliar a ruminação como mediadora da relação entre o desenvolvimento de comorbidades, fatores de pior prognóstico, funcionalidade, sintomas de ansiedade, mania e depressão e os marcadores inflamatórios e de neuroplasticidade (artigo 3).

Sendo assim, este projeto é pioneiro em investigar a ruminação como um domínio dimensional, com o intuito de investigar seu possível papel diagnóstico nos pacientes com transtornos mentais. Com efeito, ampliar o conhecimento sobre os mecanismos bioquímicos e clínicos envolvidos na ruminação poderá contribuir para o desenvolvimento de futuros tratamentos para este sintoma. E, dessa forma, poderá auxiliar na redução do risco do surgimento de episódios psicóticos, depressivos e maníacos e a consequente piora das funções executiva, atencional e de memória. O futuro tratamento da ruminação poderá vir a ser considerado uma ferramenta de *coping* que aumenta a resiliência. Além disso, o presente projeto propiciou a inauguração de uma linha de pesquisa

dentro deste novo paradigma de pesquisa RDoC no Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFRGS.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar trans-diagnosticamente a ruminação no Transtorno Bipolar, na Esquizofrenia, na Depressão Maior e nos Transtornos de Ansiedade em pacientes ambulatoriais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, buscando fatores de associação com sintomas clínicos, funcionalidade e possíveis bio marcadores.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Revisar sistematicamente os achados da literatura sobre a ruminação no Transtorno Bipolar.

2.2.2 Avaliar a validade de constructo da escala *Ruminative Response Scale*, instrumento mais difundido para medir ruminação, em uma amostra clínica transdiagnóstica.

2.2.3 Avaliar a relação da ruminação, sintomas clínicos, histórico psiquiátrico e marcadores inflamatórios e de neuroplasticidade em uma amostra transdiagnóstica.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, de amostragem não-probabilística.

3.2 Campo

A coleta de dados dos pacientes foi realizada em duas etapas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Primeiramente, os pacientes foram abordados para coleta de dados sócio-demográficos e auto-relatados nas salas de espera dos ambulatórios de Transtorno Bipolar (PROTHABI, zona 7, terças-feiras das 12 às 20h) de março a maio de 2015, de Esquizofrenia (PRODESQ, zona 8, quartas-feiras das 16 às 20h) de junho a setembro de 2015, de Transtornos de Ansiedade (PROTAN, zona 7, quintas-feiras das 12 às 16h) de outubro de 2015 a janeiro de 2016, e de Depressão (PROTHUM, zona 8, segundas-feiras das 16 às 20h) de fevereiro a junho de 2016. A segunda etapa da coleta de dados ocorreu no Centro de Pesquisa Clínica.

As análises de amostras de soro dos pacientes foram realizadas no Laboratório de Psiquiatria Molecular, no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.3 Participantes

Foram convidados a participar os pacientes maiores de 18 anos em atendimento psiquiátrico ambulatorial entre março de 2015 e junho de 2016 que

preenchessem os critérios de inclusão e não tivessem nenhum critério de exclusão. São eles:

3.3.1 Critérios de inclusão

a) ser capaz de ler e escrever para preencher os protocolos da pesquisa;

b) ser portador de pelo menos um dos seguintes transtornos mentais: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar tipos 1 e 2, depressão maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobia específica e transtorno obsessivo compulsivo.

3.3.2 Critérios de exclusão

a) ser portador de patologias clínicas que cursem com alterações de resposta inflamatória (doenças reumáticas, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, portador de HIV e HCV, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Hepatite B);

b) pacientes com presença de doenças auto-imunes ou com história de infecções agudas, crônicas ou de repetição;

c) pacientes com processo infeccioso no momento da entrevista e da coleta de sangue;

d) utilizar drogas de abuso ou substâncias psicoativas, exceto tabaco e café;

e) gravidez e lactação;

f) doenças neurológicas vasculares e degenerativas.

3.4 Procedimentos

A coleta de dados ocorreu em 4 etapas, como ilustrado na Figura 2.



Figura 2 – Fluxograma dos métodos de coleta de dados, armazenamento e análises das amostras obtidas no projeto “Avaliação dos mecanismos de ruminação nos transtornos mentais: uma abordagem RDoC (*Research Domain Criteria*)”.

Etapa 1 (30 minutos): **Seleção da amostra e coleta de dados auto-aplicáveis**. A equipe de pesquisa obtinha, antes do início do atendimento, acesso a lista completa dos pacientes que seriam atendidos em cada dia. Em posse destes dados, a equipe compunha a lista dos pacientes em uma planilha de METADADOS (ANEXO 1) para com isso organizar a abordagem dos pacientes e a coleta de dados. Nesta planilha, registrava o que acontecia com cada paciente, como, por exemplo, faltas, motivo das recusas, perdas, exclusões (explicitando os motivos de cada exclusão) e as inclusões em cada etapa. Além disso, nesta planilha era possível armazenar as informações pertinentes ao processo de coleta, como por exemplo em qual etapa o paciente estava naquele momento, dia de retorno para coleta de alguma informação pendente, etc.

O recrutamento dos pacientes foi realizado na área de espera dos respectivos ambulatórios por duas psicólogas e três estudantes de Medicina. Os pesquisadores foram devidamente treinados e identificados com crachá oficial do HCPA e carta de apresentação do Laboratório de Psiquiatria Molecular. Os pesquisadores eram responsáveis por abordar os pacientes e avaliar os critérios de elegibilidade para a pesquisa usando a FICHA DE TRIAGEM para auxiliar na seleção dos casos (ANEXO 2). Com os pacientes selecionados, eles realizavam os subsequentes esclarecimentos do objetivo da pesquisa e de todos os procedimentos que seriam aplicados, forneciam e liam com os pacientes e familiares (quando presentes) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 3) e o Protocolo de pesquisa 2 [autoaplicável] (ANEXO 4). Nele se obtinham as informações a partir dos seguintes instrumentos padronizados:

a) **Dados pessoais**: informações usadas para identificação e contato com os pacientes e familiares.

b) **Dados sócio-demográficos e econômicos**: idade, sexo, etnicidade, status marital, nível educacional e os critérios de classificação econômica de classes de 2015 da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (79).

c) **Ruminative Response Scale (RRS)**: a escala é composta por 10 itens para avaliar os pensamentos ruminativos depressivos em resposta a situações desconfortáveis da vida, e são divididos em duas dimensões: *brooding* e *reflective*, composto de 5 itens cada, pontuados em escala Likert variando de 1 (quase nunca) a 4 (quase sempre). *RRS* foi usada como variável contínua (23, 26, 34).

d) **Penn States Worry Questionnaire (PSWQ)**: o inventário é composta por 16 itens, em que cada paciente o responde usando escala Likert que varia de 1 (não é comum ocorrer comigo) a 5 (extremamente comum ocorrer comigo). Onze itens são ordenados na direção patológica da preocupação (por exemplo, '*uma vez que eu começo a me preocupar, eu não consigo parar*'), e os 5 itens restantes estão invertidos para evitar a aquisição de aprendizado ao responder a escala (por exemplo, '*eu nunca fico preocupado com nada*'). Após fazer a re-inversão dos escores destes 5 itens, somam-se os valores dos 16 itens (80, 81). A *PSWQ* foi adaptada transculturalmente para o português brasileiro e suas propriedades psicométricas e estrutura fatorial avaliadas em uma grande amostra de estudantes (82). Os resultados indicaram uma adequada consistência interna (*alpha de Cronbach* 0,87) e os dois fatores encontrados representaram 43,94% da variância total. Entretanto, em relação a adaptação transcultural consideramos algumas expressões pouco usuais na linguagem coloquial brasileira. Os autores traduziram e adaptaram as seguintes expressões "*not at all typical*", "*somewhat typical*" e "*very typical*" por "não me adequo", "adequo-me pouco", "adequado", "muito adequado" e "extremamente adequado". Pensamos que muitos dos pacientes da nossa amostra alvo teriam dificuldade de usar tais expressões para responder sentenças como '*fico preocupado o tempo todo*' ou '*não me preocupo com algo, quando já não há mais nada a fazer*'. Então, entramos em contato por *e-mail* com os autores originais da escala e explicamos tal situação. Os autores autorizaram alterar as expressões da versão em português para as seguintes sentenças: "não é comum ocorrer comigo", "um pouco comum", "comum", "muito comum" e "extremamente comum ocorrer comigo". A *PSWQ* foi usada como variável contínua.

e) **Short Functioning Test (FAST)**: a escala é composta por 24 itens para avaliar o impacto dos transtornos mentais no funcionamento dos pacientes, particularmente sobre a autonomia, ocupação, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. Os escores são determinados pela soma dos itens, que variam de 0 (indicando ausência de limitação) a 3 (limitação grave) nos 15 dias que antecederam a avaliação. (83)

Após o paciente ser atendido pelo(a) seu/sua médico(a) assistente, a equipe o(a) contatava para que preenchesse a *Clinical Global Impression, Severity of illness (CGI-S)* (ANEXO 5). Esta escala é utilizada para avaliar a gravidade geral do quadro do paciente após sua última consulta. Ela é pontuada de 0 (não doente) a 7 (extremamente doente), e foi usada como variável contínua (84).

Etapa 2 (50 minutos): **Entrevista clínica e coleta de amostra de sangue**. Os pacientes eram convidados a realizar a segunda etapa antes ou após a sua consulta no ambulatório preferencialmente no mesmo dia. Caso não fosse possível neste dia, o paciente era convidado a realizar a etapa 2 no dia de sua próxima consulta no ambulatório, desde que não excedesse 1 mês da data da coleta da etapa 1. Os pacientes eram levados até o Centro de Pesquisa Clínica (CPC) onde realizavam primeiro a coleta de material biológico através de punção venosa. O sangue foi coletado em 2 tubos para coleta, sem anticoagulante (para obtenção do soro), e 1 tubo com anticoagulante EDTA (para armazenar sangue total) e ficava armazenado na geladeira até ser levado para o Laboratório de Psiquiatria Molecular para ser processado no mesmo dia. Subsequentemente, os pacientes eram entrevistados por dois psiquiatras independentes para avaliação de sintomas de interesse através das seguintes escalas (ANEXO 6).

a) **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)**: umas das escalas mais utilizadas no mundo para mensurar a gravidade de sintomas depressivos nos últimos 7 dias a partir de 17 itens pontuados em escala Likert que varia entre 0 a 2 ou 0 a 4, conforme a intensidade do sintoma. A HDRS contém itens que

avaliam sintomas somáticos, insônia, ansiedade, capacidade laboral, humor, culpa, agitação psicomotora e *insight*. Os escores se obtêm pela soma simples da pontuação de cada item. Para ser considerada a presença de depressão, a soma dos escores deve ser maior que 8 (43) Em estudo de validação, realizado em amostra de pacientes oriundos do sul do Brasil, para ser constatada a presença de depressão os escores deveriam somar, no mínimo, 9 (85). A escala foi usada como variável contínua.

b) **Young Mania Rating Scale (YMRS)**: a escala contém 11 itens pontuados em escala Likert de 5 pontos para avaliar a gravidade dos sintomas maníacos nos últimos 2 meses. Os escores se obtêm pela soma simples da pontuação de cada item (86, 87). A YMRS foi utilizada como variável contínua.

c) **Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)**: a escala é composta por 7 itens para avaliar a gravidade dos sintomas de ansiedade generalizada nos últimos 2 meses. Esta escala usa o sistema normativo de escores como segue: 0 = *ausência*, 1 = *alguns dias*, 2 = *mais da metade dos dias da semana*, e 3 = *praticamente todos os dias*. Os escores se obtêm pela soma simples da pontuação de cada item. A GAD-7 foi usada como variável contínua (88, 89).

d) **Clinical Global Impression, Severity of illness (CGI-S)**: descrição da escala já mencionada na etapa 1.

Etapa 3 (30 minutos): **Confirmação diagnóstica**. A validação do diagnóstico de cada paciente foi realizada mediante aplicação do *Electronic Chart Review Instrument (ECRI)* (ANEXO 7) (90). Este procedimento ocorria dentro do período de coleta de dados de cada ambulatório, ou seja, conforme coletávamos os dados, revisávamos os prontuários eletrônicos para confirmação diagnóstica. O ECRI foi utilizado para sistematizar a avaliação diagnóstica para cada participante em todos os programas ambulatoriais. Três psiquiatras treinados usaram o instrumento e revisaram uma média de 20 consultas ambulatoriais (SD = 9, mínimo = 1, máximo = 50), uma média de 0,6 de notas de internação (SD = 1,1, mínimo = 0, máximo = 8) e uma média de 0,57 notas de

alta (SD = 1,02, mínimo = 0, máximo = 6). A partir dessas fontes de informação, eles procuraram evidências para confirmar ou refutar as principais categorias de diagnóstico. O instrumento avalia 12 categorias, revisando os principais critérios para cada desordem do DSM-5 a partir do prontuário eletrônico. O avaliador classifica então a probabilidade de um diagnóstico estar presente ou ausente em uma escala probabilística de "definitivamente ausente", "provavelmente ausente", "provável estar presente" e "definitivamente presente". Para os fins deste estudo, um diagnóstico foi considerado como presente para "provavelmente estar presente" e "definitivamente presente". O instrumento assegura um método padronizado para coletar informações de prontuários eletrônicos e tem a vantagem de ter uma perspectiva longitudinal para pacientes que usam serviços por muitos anos. Isto é particularmente importante para os pacientes com transtornos mentais graves, já que os sintomas flutuam ao longo do tempo. Os critérios diagnósticos do *ECRI* são baseados nos critérios de diagnóstico do DSM-5. Eles foram usados para determinar os seguintes transtornos mentais: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, depressão maior, transtorno bipolar tipo 1 e 2, transtornos de ansiedade (incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico e/ou agorafobia, fobias específicas, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático), distúrbios do desenvolvimento neurológico, transtornos de personalidade e transtorno de dependência de substâncias. Este instrumento está em processo de validação. Sua construção e utilização tem como referência o estudo que validou o uso do *Electronic Health Record Phenotyping of Bipolar Disorder Cases and Controls* para diagnosticar pacientes com Transtorno Bipolar a partir da revisão sistemática de prontuários eletrônicos (91). Como parte da revisão do prontuário eletrônico foram avaliadas a ocorrência de tentativas suicidas, idade dos primeiros sintomas e o número de internações psiquiátricas.

Etapa 4: processamento, armazenamento, conservação e análises bioquímicas das amostras de sangue. As amostras de sangue coletadas no CPC eram mantidas refrigeradas a 10°C até o final do horário de coleta. Imediatamente após o final da coleta, elas eram levadas até o Laboratório de

Psiquiatria Molecular, onde eram mantidas também refrigeradas a 10°C até o processamento em no máximo 2 horas após sua chegada. O processamento, armazenamento e análises bioquímicas das amostras foram realizados por farmacêuticas bioquímicas no Laboratório de Psiquiatria Molecular no Centro de Pesquisa experimental do HCPA.

As substâncias dosadas e suas respectivas técnicas de análise estão descritas no Artigo 3.

3.5 Análises estatísticas

Os dados obtidos através do protocolo de pesquisa foram transferidos e estão armazenados no REDCap (<https://redcap.hcpa.ufgrs.br/redcap>), usado como banco de dados, ferramenta disponível para ser acessada *online* permanentemente.

Após completo, os dados foram exportados para o SPSS. Os dados foram analisados no SPSS *Statistics for Mac* versão 21.0 e no R *software program*, versão 3.2.3.

As análises específicas estão descritas em cada um dos artigos.

3.6 Considerações éticas

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou este estudo sob o número de protocolo 14-0515 em 2014. Todos os pacientes elegíveis eram convidados a participar e os incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes que ativamente pediram para saber os resultados da pesquisa serão contatos futuramente. Os instrumentos preenchidos estão arquivados, confidencialmente, por um período de 5 (cinco) anos.

4. RESULTADOS

4.1 Fluxogramas

4.1.1 Fluxograma do processo de coleta de dados

A Figura 3 mostra o fluxograma da coleta de dados e amostras obtidas em cada etapa e os resultados.

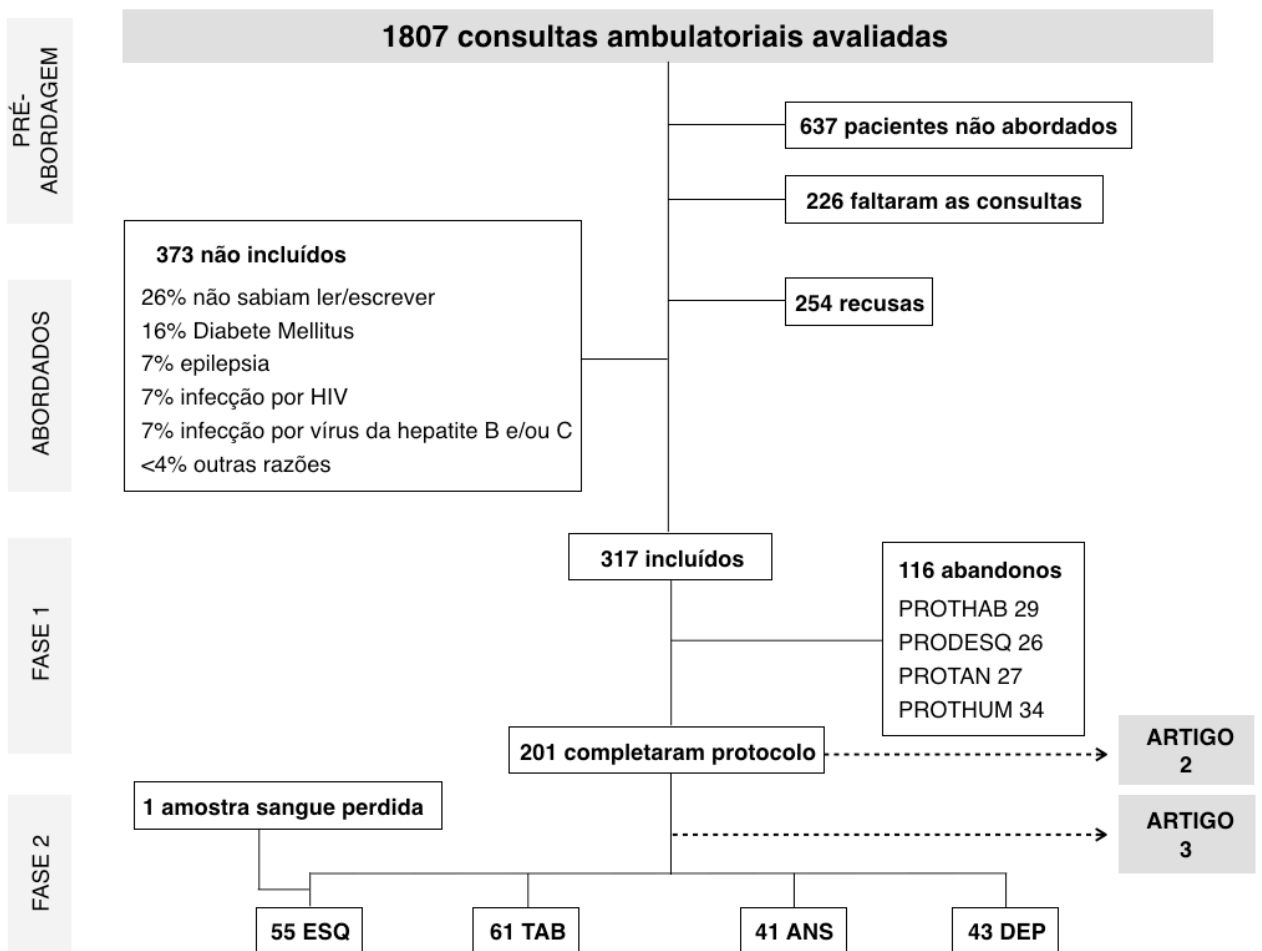


Figura 3 Fluxograma da coleta de dados e resultados em cada etapa

4.2 Artigo 1

Publicado na revista Brasileira de Psiquiatria, fator de impacto 2,049 (2016).

ÉRICO DE MOURA SILVEIRA JÚNIOR, Kauer-Sant'anna M. Ruminacion in bipolar disorder: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015; 37 (3): 256-263.

<http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1556>

4.2.1 Manuscrito

Revista Brasileira de Psiquiatria. 2015;000:000-000
 Associação Brasileira de Psiquiatria
 doi:10.1590/1516-4446-2014-1556

REVIEW ARTICLE

Rumination in bipolar disorder: a systematic review

Érico de M. Silveira Jr.,¹ Marcia Kauer-Sant'Anna^{1,2}

¹Laboratory of Molecular Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Graduate Program in Psychiatry, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Objective: To conduct a systematic review of the literature about the symptom of rumination in bipolar disorder (BD).

Methods: We searched the MEDLINE (PubMed), ISI Web of Knowledge, PsycINFO, and SciELO databases using the descriptors "rumination" and "bipolar disorder" and no time limits. This strategy yielded 105 references, of which 74 were selected. Inclusion criteria were studies involving patients with BD and the use of at least one validated scale for the assessment of rumination. Review articles were excluded. Seventeen articles were ultimately analyzed and included in the review.

Results: Rumination is present in all BD phases, is a stable interepisodic symptom, is associated with symptoms of depression, anxiety, and hypomania, and may occur in response to both positive and negative affect. There is no research on rumination and neurobiological findings in patients with BD.

Conclusions: Rumination seems to be independent of mood state, but shows close relationship with it. It is possible that rumination has a negative impact on cognitive and executive functions, particularly inhibitory control. Finally, rumination is an important symptom in both phases of BD, and, therefore, may be a useful target for further exploration as a dimensional domain and a transdiagnostic phenomenon in Research Domain Criteria (RDoC) projects.

Keywords: Bipolar disorder; rumination; executive function; cognitive emotion regulation; Research Domain Criteria; transdiagnostic approach

Introduction

In bipolar disorder (BD), during either manic or depressive episodes, a rapid thought process may be a core feature. This feature is frequently associated with ruminative characteristics of thought. Several studies have shown that patients in a depressive state increase rumination after experiencing negative affect, especially when they have low positive affect in daily life.¹ Therefore, rumination is considered to be an indicator of the onset and severity of depressive episodes, in addition to mediating differences in depressive symptoms between men and women.² However, rumination in BD or mania is much less studied.

Some authors consider rumination to be a coping strategy,³ whereas others see it as a persistent, repetitive maladaptive phenomenon that occurs in response to life events, characterized by self-centeredness or focus on symptoms of distress and on its possible causes and consequences, thoughts that are difficult to control.⁴ The most widely used definition of rumination as a psychological symptom is that of a process of perseverating thinking about one's own feelings and problems, instead of thinking in terms of the specific content of one's thoughts.^{2,4}

Rumination in depressive disorders has been studied since the early 1980s. However, interest in studying this phenomenon in other mental disorders has only emerged over the last few years,^{5,6} after longitudinal studies involving patients with BD pointed to an association between BD and affective instability, self-esteem, and coping strategies.^{7,8} As a result, the mental responses of patients with BD to emotional instability started to be assessed in an attempt to better understand its role in the development and maintenance of symptoms and of the illness itself. The objective of the present study was to conduct a systematic review of the literature about rumination in patients with BD, in the states of mania, depression, and euthymia.

Methods

The MEDLINE (PubMed), ISI Web of Knowledge, PsycINFO, and SciELO databases, in addition to Google Scholar, were searched using the terms "bipolar disorder" and "rumination" (rumination is not a Medical Subject Heading [MeSH] term) and no time limits. The survey was conducted in January 2014.

A total of 105 references were found (24 in PubMed, 18 in ISI Web of Science, five in PsycINFO, 16 in SciELO, and 42 in Google Scholar). Of these, three were books, two were videos, four were articles written in Portuguese, and 22 were duplicates and therefore excluded (Figure 1). As a result, 74 journal articles were selected for abstract analysis and 36 for full-text analysis. The inclusion criteria were studies involving patients with BD and the use of at

Correspondence: Érico de Moura Silveira Jr., Laboratório de Psiquiatria Molecular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Av. Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.
 E-mail: erico.moura@gmail.com
 Submitted Sep 03 2014, accepted Dec 01 2014.

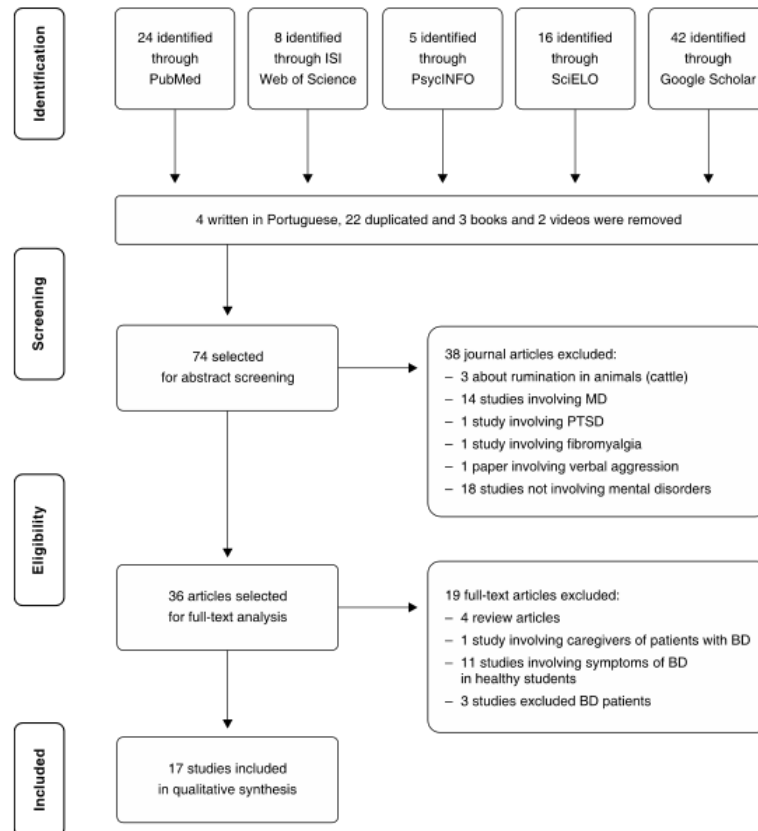


Figure 1 Flow diagram of study selection for a systematic review of rumination in BD. BD = bipolar disorder; MD = major depression; PTSD = posttraumatic stress disorder.

least one validated scale for assessment of rumination. Review articles and studies involving caregivers of patients with BD were excluded. After application of the inclusion and exclusion criteria, 17 articles were included in the review.

Results

The results of the studies included in the review are summarized in Table 1.

Rumination in BD

Despite the preliminary nature of studies involving patients with BD and the scarcity of data about rumination and mixed states,^{8,23} rumination was found to be present in all phases of the illness, including during remission.^{8,24} One aspect that stands out in patients with BD is that

rumination may occur in response to both positive and negative affect²² and remains present as a stable symptom in between depressive episodes.²⁰ Rumination is associated with hypomanic states when occurring in response to positive affect, and with depressive states when in response to negative affect.²⁵ Patients in the interepisodic phase have been shown to be more likely to ruminate when faced with positive and negative emotions when compared with healthy controls.¹⁸ There is also a tendency among patients with BD to ruminate in response to negative affect when in hypomanic states, with a focus on their positive affective experiences and their own positive qualities.^{7,22,25} Patients with BD use maladaptive cognitive strategies (such as rumination, catastrophizing, and self-blame) more frequently than their family members¹⁷ and healthy controls,^{9,10} and use adaptive strategies such as reappraisal and putting into perspective less frequently.¹⁷

Table 1 Summary of findings of the studies included in the review

Study	Design	N	M/F	Age (mean ± SD)	Age at onset (mean ± SD)	Rumination assessment	Diagnostic assessment	Psychological assessments	Results
Wolkenstein ⁹	Cross-sectional	42 BD Rem 43 MD 39 HC	16/26 12/31 16/23	40.9±12.8 36.9±13.3 42.2±13.3	28.4±11.5* 28.4±12.4*	CERQ	SCID I SCID II	QIDS-SR HAM-D SRMI YMRS	-BD and MD reported more frequent use of self-blame, rumination, and catastrophizing than HC, and less frequent use of putting into perspective and positive reappraisal. -BD and MD did not differ in any CERQ subscale. -Rumination and emotional inertia were different between BD and MD. -The use of maladaptive emotional strategies was differently associated with manic and depressive states. -6-month follow-up: induced rumination was not associated with depressive or manic symptoms.
Gilbert ¹⁰	Prospective	31 BD Rem 31 MD	11/20 10/21	30.9±9.76 31.71±11.15	12.9±10.6 ^f 15.1±10.5 ^f	RPA	SCID-IV BRMS IDS-C	PANAS HR ¹ ECG ²	-The use of maladaptive emotional strategies was differently associated with manic and depressive states. -6-month follow-up: induced rumination was not associated with depressive or manic symptoms.
Fletcher ¹¹	Cross-sectional	86 BD I 107 BD II 96 MD/90 HC	155/224	39.7±11.4	18.4±7.0 19.4±10.2 20.8±11.3	RSORP ACERQ	MINI	CIPM Brief COPE	-HC used more adaptive coping strategies than patients. -In BD, rumination was more focused on emotion and on the self than in MD when faced with positive affect; conversely, when faced with negative affect, BD engaged more in risk-taking than MD. -BD I and BD II used similar coping strategies. -The importance of psychological intervention in the treatment of BD II is reinforced.
Pavlickova ¹²	Prospective	28 BD Rem 12 BD Dep 8 BD Hypo	14/34	45.4±10.8	27.2±9.7	RSQ	PANAS HRSD BRMS	ESM Momentary self-esteem Self-esteem fluctuations	-Rumination predicted lower positive affect; positive affect predicted decreases in rumination, whereas negative affect increased rumination. -Adaptive coping increases self-esteem and positive affect.
Rowland ¹³	Cross-sectional	126 SZ 97 BD I 81 HC	73/53 36/61 37/44	45.5±11.0 51.3±12.1 44.6±12.9	N/A	CERQ	OPCRIT BED DIGS FIGS DASS HPS	None	-SZ and BD I showed more rumination, catastrophizing, and self-blame than HC, and less frequently used adaptive strategies (e.g., putting into perspective) in stressful situations. -In BD, rumination predicted depressive symptoms, anxiety symptoms, and hypomania. -These findings may reflect cognitive deficits in frontal executive functions in SZ and BD when faced with negative affect, with the use cognitive of repair ('reappraisal') strategies; both SZ and BD may present deficits in the ability to interpret emotional stimuli. -SZ ruminated more than BD and used more projection. -BD were more likely to blame themselves and less likely to engage in positive reappraisal than SZ. -Compared to HC, SZ showed impaired perception of positive and negative emotion; BD did not differ from HC.
Rowland ¹⁴	Cross-sectional	56 SZ 33 BD I 58 HC	32/24 18/15 29/29	44.6±10.4 40.7±11.3 33.9±12.2	N/A	CERQ	ISS PANSS	FEEST TASIT	-Rumination and worry may explain subsyndromal anxiety symptoms in Costa Rican patients with a history of mania or hypomania. -Methodological limitation: factor analytic study.
Contreras ¹⁵	Cross-sectional	164 BD 18 BD II 13 SZ, 4 DB 7 SZ	97/115	45.3±12.2	N/A	STAI	DIGS FIGS	None	-Rumination was found among individuals with MD, BD, GAD, and OCD, possibly indicating ineffective thought control. -This study only assessed the psychometric properties of RSQ to validate the Korean version of the scale.
Kim ¹⁶	Cross-sectional	22 MD 68 BD I 52 BD II 37 BD NOS 65 PD 16 GAD 11 OCD	177/299	16 to 88 years (range)	N/A	RSQ	SCID HRSD HRSA	None	-Rumination was found among individuals with MD, BD, GAD, and OCD, possibly indicating ineffective thought control. -This study only assessed the psychometric properties of RSQ to validate the Korean version of the scale.

Continued on next page

Table 1 (Continued)

Study	Design	N	M/F	Age (mean ± SD)	Age at onset (mean ± SD)	Rumination assessment	Diagnostic assessment	Psychological assessments	Results
Green ¹⁷	Cross-sectional	105 BD I 124 UR 63 HC	33/72 47/77 31/32	52.4±14.1 52.3±15.6 58.3±16.8	N/A	CERQ	DASS HFS	None	-BD more frequently presented maladaptive cognitive strategies such as rumination, catastrophizing, and self-blame in response to negative events than UR and HC. -BD I and UR reported more frequent use of maladaptive regulatory strategies than HC. -BD reported greater trait rumination about positive and negative emotion when compared with HC. -Rumination induction did not reveal differences between the groups.
Gruber ¹⁸	Cross-sectional	39 BD I 34 HC	11/28 12/22	42.5±13.8 38.2±11.1	19.5±12.1	RSQ RPA Emotion response to rumination induction	SCID YMRS DS-C PANAS	HR ¹ ECG ¹ RSA	-Rumination about positive and negative affect in BD, as well as increased cardiovascular arousal, were associated with a greater frequency of lifetime depression and mania. -Methodology: illness course assessed retrospectively. -COMD scored higher on maladaptive response styles and lower on adaptive styles. -Compared to COMD, probands with a history of suicide attempt were less likely to report the use of distracting activities to manage their depressed mood. -COMD who engaged in dangerous activities in response to depressed mood were more likely to attempt suicide (HR = 1.8, 95%CI 1.2-2.8). -Great variation of symptoms in between depressive episodes in BD. -Rumination was a stable symptom during depressive episodes. -BD in all phases showed high levels of sociotropy and autonomy, low self-esteem, self-esteem instability, rumination, and, less clearly, an impaired ability to recall specific autobiographical memories. -Vulnerability to depression was evident even in euthymic patients.
Liu ¹⁹	Cohort	223 COMD 112 HC	N/A	N/A	N/A	RSO	Suicide attempts	None	
Perlis ²⁰	Cohort	386 BD I 197 BD II	218/365	40.6±12.1	16.6±8.2	RSQ RPA CERQ	SCID ADEMINI CGI-S	None	
Van der Gucht ⁶	Prospective	34 BD Man/Hypov Mix30 BD Dep 43 BD Eut 41 HC	13/22 18/25 20/21	45.5±41.50 ¹ 46.2±42.49 ¹ 47.5±43.51 ¹ 47.9±43.52 ¹	23.9±21.27 ¹ 21.0±17.25 ¹ 24.0±22.26 ¹	RSQ	SCID CSMS HRSD BRMS PANAS	Self-esteem diary Autobiographical memory CARROT PSI BIS/BAS	
Gruber ²¹	Cross-sectional	21 BD I 19 INS 20 HC	6/15 10/9	39.0±2.5 48.8±2.6	15.5±4.9 22.9±14.3 ¹	GRS	SCID IDSC YMRS	RSE PSWQ/CLL	-Rumination and worry were transdiagnostic processes between insomnia and BD. -BD showed more negative automatic thoughts than HC; INS did not differ from HC.
Johnson ²²	Cross-sectional	28 BD 35 MD 44 HC	39/68	19.1±1.5	N/A	RSORPA	SCID HPS IDD-L	None	-BD and MD ruminated more than HC in response to negative affect. -Patients in hypomania ruminated after negative affect but focused their thoughts on their own qualities and positive affect. -Higher RSO scores were associated with greater suicidal ideation, and higher coping scores with lower suicidal ideation, in BD during both depressive and manic episodes, in both males and females. -Rumination may mediate the relationship between anxiety and suicidal ideation.
Simton ²³	Cross-sectional ancillary to cohort	60 BD I 27 BD II 11 BD NOS	42/56	44.8±13.9	27.5±13.2 ¹	RSQ	MINI SBO ASI FO PDSS-SR	PSWQ EACS FNE	

Continued on next page

Thomas ²⁴	Cross-sectional	14 BD Dep 40 BD Man 29 BD Rem 44 HC	11/3 10/20 11/18 14/30	38.2±12.2 45.9±12.4 45.8±11.2 37.4±12.7	N/A	RSQ	HRSD BRMS NART	None	Rumination was greater in BD Rem and BD Dep when compared with BD Man and HC. There was no correlation between rumination, sex, and IQ. Risk-taking and active coping were associated with manic symptoms. Methodological limitation: multiple groups with small sizes.
----------------------	-----------------	--	---------------------------------	--	-----	-----	----------------------	------	--

* Age at first treatment; † duration of illness (years); ‡ physiological measures; § 95% confidence interval; || average length of sleep disturbance.
 ADE = Affective Disorders Evaluation; ASI = Reiss-Epstein-Gursky Anxiety Sensitivity Index; BD I = bipolar disorder type 1; BD II = bipolar disorder type 2; BD Dep = bipolar disorder in depressive episode; BD Eut = bipolar disorder in euthymic state; BD Hypo = bipolar disorder currently hypomanic; BD Man = bipolar disorder in manic episode; BD Man/Hypo/Mix = bipolar disorder in manic or hypomanic or mixed episode; BD NOS = bipolar disorder not otherwise specified; BD Rem = bipolar disorder in remission; BDI = Beck Depression Inventory; BAI = Beck Anxiety Inventory; BED = best estimate diagnosis; BAS = Behavioral Activation System Scale; BIS = Behavioral Inhibition System scale; BRMS = Beck-Rafaelisen Mania Scale; CARROT = Card Arranging Reward Responsivity Objective Test; CCL = Cognition Checklist; CERQ = Cognitive Emotion Regulation Questionnaire; CGI-S = Clinical Global Impression Scale for Current Severity; CIPM = Coping Inventory for Prodromes of Mania; COMD = childhood-onset mood disorder; CSMS = Cassidy Scale for Manic States; DASS = Depression and Anxiety Stress Scale; DIGS = Diagnostic Interview for Genetic Studies; DSISD = Duke Structured Interview for Sleep Disorders; EACS = Emotional Approach Coping Scale; ECG = electrocardiogram; ESM = Experience Sampling Method; F = female; FEEST = Ekman 60-Faces Task from the Facial Expressions of Emotion; Stimuli and Test; FIGS = Family Interview for Genetic Studies; FNE = Fear of Negative Evaluation scale; FQ = Fear Questionnaire; GAD = generalized anxiety disorder; GRS = Global Rumination Scale; HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; HC = healthy controls; HPS = Hypomanic Personality Scale; HR = heart rate; HRSA = Hamilton Rating Scale for Anxiety; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; IDD-L = Inventory to Diagnose Depression - Lifetime; IDI = Insomnia Diagnostic Interview; IDS-C = Inventory of Depressive Symptomatology; INS = Primary Insomnia; IQ = intelligence quotient; ISS = Internal States Scale; M = male; MD = unipolar depression; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview; NART = National Adult Reading Test for IQ; OCD = obsessive compulsive disorder; OPCRIT = diagnostic interview for psychosis; PANAS = Positive and Negative Affect Scale; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; PD = panic disorder; PDSS-SR = Self-Rated Panic Disorder Severity Scale; PIT = pragmatic inference task; PSI = Personality Style Inventory; PSWQ = Penn State Worry Questionnaire; QIDS-SR = Quick Inventory for Depressive Symptomatology - Self-Report; RPA = Responses to Positive Affect Questionnaire; RSA = respiratory sinus arrhythmia; RSE = Rosenberg Self-Esteem Scale; RSO = Response Styles Questionnaire; SBQ = Suicide Behaviors Questionnaire; SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV; SD = standard deviation; SMD = substance-induced mood disorder; SFMI = Self-Report Manic Inventory; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; SZA B = schizoaffective disorder, bipolar type; SZ = schizophrenia; TASIT = Awareness of Social Inference Test; UR = unaffected biological relatives of BD probands; YMRS = Young Mania Rating Scale.

Two studies have investigated the role played by rumination in the relationship between suicide attempts and mood disorders. In the first study, BD patients with higher rumination scores also showed higher suicidal ideation scores.²³ The second study assessed adults with childhood-onset mood disorder and found that patients who attempted suicide were less likely to use adaptive cognitive strategies to deal with their depressive symptoms than those who had never attempted suicide. Moreover, patients with the highest rumination scores were also the ones with the lowest scores for adaptive skills.¹⁹

A methodologically different study involving patients with BD was conducted to investigate the association between mood, self-esteem, rumination, and coping over time, controlled for depressive and manic symptoms.¹² That study revealed that low mood and self-esteem immediately led to rumination, whereas positive mood and high self-esteem could trigger risk-taking behaviors.¹² In the same study, high levels of negative affect and low levels of positive affect led to engagement in rumination at the subsequent time point; rumination, in turn, had a strong impact on mood, causing emotional inertia.¹² Those authors also found that rumination reduced positive affect but did not increase negative affect or alter self-esteem; coping and risk-taking, in turn, increased positive affect but did not alter negative affect; only coping resulted in increased self-esteem.¹²

The study above is in line with the hypothesis proposed by Dempsey et al.²⁶ in that rumination may contribute to deterioration of hypomanic and manic states by aggravating or sustaining them (tendency to keep thinking about the positive qualities of the self, positive affective experiences, and favorable life circumstances). Some recent neuroimaging studies have supported the hypothesis that rumination may maintain the mood state by establishing a vicious cycle.²⁷⁻²⁹ In patients with BD, rumination in response to positive affect may be associated with the prospect of reward, initiating a thinking cycle that may maximize reward.^{4,7}

Neurobiological findings about rumination in BD

From a neurobiological point of view, there is little information in the literature on rumination in BD patients; the findings published thus far cover different mental disorders, particularly depression. In patients with BD, the main areas showing functional abnormalities are those responsible for controlling emotion and executive functions, namely, areas of the prefrontal cortex (medial, dorsolateral, anterior cingulate, and orbital regions) and amygdala.²⁵ All these areas have shown abnormalities in studies investigating associations between rumination and neuroimaging findings^{4,30} in other disorders, in line with the hypothesis that executive dysfunction may underlie the tendency to ruminate in patients with BD.^{13,16} Moreover, several studies have confirmed that rumination has negative impacts on cognitive function in mood disorders, particularly on autobiographical memories, inhibition, cognitive flexibility, problem solving, working memory, and attentional bias towards negative

content.³⁰ It has been suggested that patients with BD may ruminate because they face difficulties inhibiting their persistent self-focusing behavior¹¹ – a process that may have been initiated in response to both positive and negative affect,¹² and needs extensive research.

Rumination has also been associated with changes in memory processing⁸ and prefrontal activity.³¹ Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is known to play a role in hippocampal function, synaptic plasticity in stressful situations, and prefrontal cortex functioning.³² Preliminary evidence has pointed to reduced hippocampal volume and abnormalities in cognitive function primarily in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with depression and BD.³⁰ Nolen-Hoeksema et al. suggested that rumination could be a mediator between the *BDNF* gene and depressive symptoms.⁴ Another study involving 200 female adolescents and their mothers found that the Val/Val genotype of *BDNF* was associated with more frequent rumination and childhood-onset depression when compared with the Val/Met genotype; in mothers with adult-onset depression, in turn, Val/Met was more strongly associated with depressive symptoms.³³ In both the adolescents and their mothers, rumination was a significant mediator of the relationship between the Val/Val and Val/Met genotypes with regard to the presence of depressive symptoms.

Relation between mental function and rumination in BD

According to Michl et al., rumination may be the mechanism mediating the relationship between exposure to stressful situations and the onset of an internalizing psychopathology, based on the findings that 1) both rumination and traumatic events predict the onset of depression and anxiety; and 2) the brain region activated in a situation of social rejection is the same activated during self-reflection.³⁴ A recent study on rumination involving euthymic, BD, and depressed patients found a pattern in the use of emotional regulation strategies in patients when compared with healthy controls, namely, an increased use of maladaptive strategies and a reduced use of adaptive ones, suggesting a predisposition to relapse and to worse prognosis in the course of illness.¹⁷ Within this perspective, Ghaznavi & Deckersbach²⁵ proposed a link between executive dysfunction (especially executive inhibitory control) and the tendency to ruminate in patients with BD in both depressive and manic states. According to those authors, evidence shows the same association in patients with major depression when compared with healthy controls. Taken together with the results of another article,³⁰ these findings underscore the difficulty in changing the focus of attention and performing new tasks among patients who engage in ruminative thoughts vs. those who do not.²⁵ These findings, however, are preliminary and need to be replicated.

Discussion

The study of rumination mechanisms in BD patients is a new area of interest. At this point in time, rumination seems to be present in all phases of the illness and to be independent of

mood state in BD patients, but shows a close relationship with mood as well as with executive functions. It is possible that rumination has a negative impact on cognitive function, associated with executive dysfunction, particularly inhibitory control and the tendency to ruminate.

Rumination is not exclusive to patients with major depression. An experimental study has shown that inducing rumination in the context of a stressful situation has led to anxious and depressive moods among adolescents and adults, respectively.³⁵ Another study of rumination induction failed to find differences between patients with BD and healthy controls.¹⁸ A recent study in which rumination was induced in patients with BD and depression found that rumination increases positive affect in both types of patients.⁹ An association has also been found between frequent rumination and sexual violence.³⁶ Gruber et al. reported that rumination and worry were transdiagnostic symptoms between BD and insomnia.²¹ In a study conducted by Watkins, rumination was associated with an increased chance of comorbidity with generalized anxiety, obsessive compulsive, and borderline personality disorders in depressed patients.³⁷ A recent study compared rumination in patients diagnosed with major depression, BD, panic disorder with or without agoraphobia, generalized anxiety disorder, and obsessive compulsive disorder. The lowest level of rumination was found in agoraphobic patients; surprisingly, patients with BD showed levels of rumination similar to those of depressed patients.¹⁶ Another recent study, despite some important methodological limitations, hypothesized that rumination may explain the anxiety observed in patients with a history of mania and hypomania.¹⁵ More recently, two studies compared social cognitive skills in patients with schizophrenia and BD and in healthy controls. In both studies, the authors found that patients with schizophrenia ruminate and blame themselves more frequently than the other two groups.^{13,14} In the first study,¹³ patients with schizophrenia and BD used adaptive strategies (e.g., putting into perspective) less than controls. Moreover, rumination in patients with BD predicted symptoms of depression, anxiety, and hypomania; little use of positive reappraisal of negative events also predicted the same symptoms. The authors suggest these findings may be associated with cognitive deficits in frontal executive functions (e.g., the ability to interpret a negative emotional stimulus using reappraisal strategies), as already demonstrated in schizophrenia and BD.¹³ In the second study, patients with schizophrenia were found to use more projection than those with BD, and the latter were found to blame themselves more often and to engage less in positive reappraisal when compared with controls.¹⁴ On the facial expression of emotion test, patients with schizophrenia scored worse than those with BD. The authors suggested that these findings evince poor use of social cognitive skills in these disorders, due to a possible dysfunction in the frontolimbic neural circuitry.¹⁴

Based on these findings, we may state that rumination does not appear only after the experience of negative affect or a stressful life event. Rather, rumination seems to be a phenomenon independent of mood state, but closely related to mood and to executive function, despite the lack of data

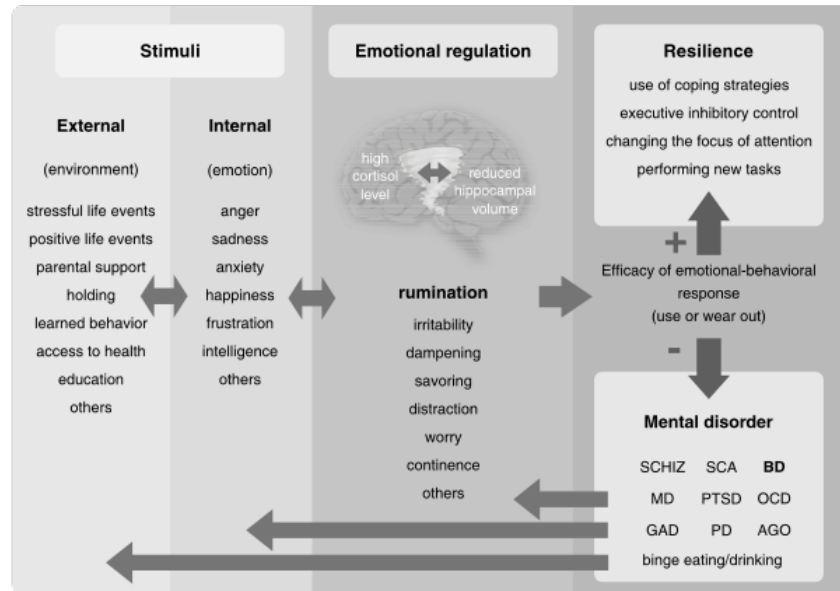


Figure 2 The rumination process in mental disorders. AGO = agoraphobia disorder; BD = bipolar disorder; GAD = generalized anxiety disorder; MD = major depression; OCD = obsessive compulsive disorder; PD = panic disorder; PTSD = posttraumatic stress disorder; SCA = schizoaffective disorder; SCHIZ = schizophrenia.

on ruminations and mixed state. In fact, one could speculate that rumination is a phenomenon present in several mental disorders. Depending on genetic load, environmental characteristics (holding, learned behavior), intelligence, and resilience, patients faced with a ruminative thought after a stressful life event may have as an outcome either the resolution of the situation, with tolerance to its external and internal effects, or the development of phobic, anxious, obsessive, depressive, manic, escapist (binge eating/drinking, self-mutilation), and psychotic symptoms. We hypothesize that an association may exist between rumination and reduced hippocampal volume and high cortisol levels (altered cortisol cascade), possibly as a result of genetic load, based on the reported association between stress and rumination^{35,38} and between stress/anxiety/depressive symptoms and increased cortisol levels³⁰ (Figure 2).

In line with Watkins's proposition that rumination is a transdiagnostic symptom,³⁷ it may be worth studying as a dimensional symptom, i.e., within the recent research paradigm launched by the National Institute of Mental Health with the Research Domain Criteria (RDoC) project.³⁹ In this scenario, rumination could relate and integrate cognitive, emotional, and behavioral components with advances in genetic, molecular, cellular, and neural circuit research.⁴⁰ The goal would be to help improve the current diagnostic model, which groups symptoms into clusters and disregards the neurobiological bases of symptoms.⁴¹ Obviously, this

hypothesis requires wide further investigation before it can be considered valid and reliable.

Finally, achieving a better understanding of rumination may shed light on possible contributions towards the tendency to ruminate and may improve definitions of diagnostic boundaries and overlaps across mental illnesses in which rumination occurs. Learning more about mediators of the development of comorbidities, or about the factors involved in a poor prognosis, may be extremely important to help define initial treatment targets, which could be monitored and treated whenever present, thus improving executive, attentional, and memory functions.

Acknowledgements

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

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

- 1 Abela JR, Hankin BL. Rumination as a vulnerability factor to depression during the transition from early to middle adolescence: a multiwave longitudinal study. *J Abnorm Psychol.* 2011;120:259-71.

- 2 Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci.* 2008;3:400-24.
- 3 Papageorgiou C, Wells A. Metacognitive beliefs about rumination in recurrent major depression. *Cogn Behav Pract.* 2001;8:160-4.
- 4 Nolen-Hoeksema S, Parker LE, Larson J. Ruminative coping with depressed mood following loss. *J Pers Soc Psychol.* 1994;67:92-104.
- 5 Thomas J, Bental RP. Hypomanic traits and response styles to depression. *Br J Clin Psychol.* 2002;41:309-13.
- 6 Knowles R, Tai S, Christensen I, Bental R. Coping with depression and vulnerability to mania: a factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. *Br J Clin Psychol.* 2005;44:99-112.
- 7 Bental RP, Myin-Germeys I, Smith A, Knowles R, Jones SH, Smith T, et al. Hypomanic personality, stability of self-esteem and response styles to negative mood. *Clin Psychol Psychother.* 2011; 18:397-410.
- 8 Van der Gucht E, Morriss R, Lancaster G, Kinderman P, Bental RP. Psychological processes in bipolar affective disorder: negative cognitive style and reward processing. *Br J Psychiatry.* 2009;194:146-51.
- 9 Wolkenstein L, Zwick JC, Hautzinger M, Joormann J. Cognitive emotion regulation in euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;160:92-7.
- 10 Gilbert KE, Nolen-Hoeksema S, Gruber J. Positive emotion dysregulation across mood disorders: how amplifying versus dampening predicts emotional reactivity and illness course. *Behav Res Ther.* 2013;51:736-41.
- 11 Fletcher K, Parker GB, Manicavasagar V. Coping profiles in bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2013;54:1177-84.
- 12 Pavlickova H, Varese F, Smith A, Myin-Germeys I, Turnbull OH, Emsley R, et al. The dynamics of mood and coping in bipolar disorder: longitudinal investigations of the inter-relationship between affect, self-esteem and response styles. *PLoS One.* 2013;8: e62514.
- 13 Rowland JE, Hamilton MK, Lino BJ, Ly P, Denny K, Hwang EJ, et al. Cognitive regulation of negative affect in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2013;208:21-8.
- 14 Rowland JE, Hamilton MK, Vella N, Lino BJ, Mitchell PB, Green MJ. Adaptive associations between social cognition and emotion regulation are absent in schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychol.* 2013;3:607.
- 15 Contreras J, Hare E, Escamilla M, Raventos H. Principal domains of quantitative anxiety trait in subjects with lifetime history of mania. *J Affect Disord.* 2012;136:e69-75.
- 16 Kim S, Yu BH, Lee DS, Kim JH. Ruminative response in clinical patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2012;136:e77-81.
- 17 Green MJ, Lino BJ, Hwang EJ, Sparks A, James C, Mitchell PB. Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124:307-16.
- 18 Gruber J, Eidelman P, Johnson SL, Smith B, Harvey AG. Hooked on a feeling: rumination about positive and negative emotion in inter-episode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol.* 2011;120:956-61.
- 19 Liu X, Gentzler AL, George CJ, Kovacs M. Responses to depressed mood and suicide attempt in young adults with a history of childhood-onset mood disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:644-52.
- 20 Perlis RH, Ostacher MJ, Uher R, Nierenberg AA, Casamassima F, Kasky C, et al. Stability of symptoms across major depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:867-75.
- 21 Gruber J, Eidelman P, Harvey AG. Transdiagnostic emotion regulation processes in bipolar disorder and insomnia. *Behav Res Ther.* 2008;46:1096-100.
- 22 Johnson SL, McKenzie G, McMurrich S. Ruminative responses to negative and positive affect among students diagnosed with bipolar disorder and major depressive disorder. *Cognit Ther Res* 2008;32:702-13.
- 23 Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, et al. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;97:91-9.
- 24 Thomas J, Knowles R, Tai S, Bental RP. Response styles to depressed mood in bipolar affective disorder. *J Affect Disord.* 2007; 100:249-52.
- 25 Ghaznavi S, Deckersbach T. Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012;2:2.
- 26 Dempsey RC, Gooding PA, Jones SH. Positive and negative cognitive style correlates of the vulnerability to hypomania. *J Clin Psychol.* 2011;67:673-90.
- 27 Mason L, O'Sullivan N, Blackburn M, Bental R, El-Deredey W. I want it now! Neural correlates of hypersensitivity to immediate reward in hypomania. *Biol Psychiatry.* 2012;71:530-7.
- 28 Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2217-27.
- 29 O'Sullivan N, Szczepanowski R, El-Deredey W, Mason L, Bental RP. fMRI evidence of a relationship between hypomania and both increased goal-sensitivity and positive outcome-expectancy bias. *Neuropsychologia.* 2011;49:2825-35.
- 30 Beblo T, Sinnamon G, Baune BT. Specifying the neuropsychology of affective disorders: clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychol Rev.* 2011;21:337-59.
- 31 Hertel PT. Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol.* 1998;107:166-72.
- 32 Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord.* 2007;9:128-35.
- 33 Hill LM, Sander LC, Nolen-Hoeksema S, Simen AA. The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neurosci Lett.* 2007;429:12-6.
- 34 Michl LC, McLaughlin KA, Shepherd K, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: longitudinal evidence in early adolescents and adults. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:339-52.
- 35 McLaughlin KA, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behav Res Ther.* 2011; 49:186-93.
- 36 Conway M, Mendelson M, Giannopoulos C, Csank PA, Holm SL. Childhood and adult sexual abuse, rumination on sadness, and dysphoria. *Child Abuse Negl.* 2004;28:393-410.
- 37 Watkins ER. Depressive rumination and co-morbidity: evidence for brooding as a transdiagnostic process. *J Ration Emot Cogn Behav Ther.* 2009;27:160-75.
- 38 McLaughlin KA, Nolen-Hoeksema S. Interpersonal stress generation as a mechanism linking rumination to internalizing symptoms in early adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2012;41:584-97.
- 39 National Institute of Mental Health (NIMH). Transforming the understanding and treatment of mental illnesses [Internet]. The National Institute of Mental Health strategic plan (NIH Publication No. 08-6368). 2008 Aug [cited 2015 Jan 12]. <http://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>.
- 40 Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, Kozak MJ, Garvey MA, Heinssen RK, et al. Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *J Abnorm Psychol.* 2010;119:631-9.
- 41 Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013;11:126.

4.3 Artigo 2

Este artigo foi escrito em formato *Original Manuscript*. Foi submetido ao periódico *Assessment* e, após revisão, foi rejeitado para publicação. Ainda não foi submetido a nenhuma outra revista.

4.3.1 Manuscrito

Title

Trans-diagnostic assessment of Rumination: construct and external validity of 10-item Ruminative Response Scale in Psychotic, Bipolar, Major Depressive and Anxiety Disorders

Authors

ÉRICO DE MOURA SILVEIRA JÚNIOR¹, Jan Scott², Lorena Sena Teixeira Mendes³, Ana Claudia Umpierre Knackfuss³, Luciana Gerchmann³, Adam Fijtman¹, Andrea Ruschel Trasel¹, Giovanni Abrahão Salum³, Márcia Kauer-Sant'Anna¹

Affiliations

- ¹ Laboratory of Molecular Psychiatry, Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;
- ² Professor at the Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK;
- ³ Section on Negative Affect and Social Processes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Contact

Érico de Moura Silveira Júnior; Phone (fax) number: +55 051
33598845

e-mail: erico.moura@gmail.com

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350. Laboratório de Psiquiatria Molecular,
HCPA, CPE, Térreo
CEP 90035- 903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract

This study examined the construct and external validity of the 10-item Ruminative Response Scale (RRS) through a clinical sample comprised of 201 participants from several psychiatric outpatient programs with psychosis, bipolar affective, unipolar depression, and anxiety disorders. We used confirmatory factor analysis (CFA) in order to test the best fitting models for the RRS, and Pearson correlations to investigate the association with external clinical validators: Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Generalized Anxiety Disorder-7, Clinical Global Impression-Severity, Short Functioning Test. Both RRS factor scores were lower in patients with schizophrenia when compared to other disorders; and both were moderately correlated with other clinical measures, except ratings of mania. We confirmed previous findings that females report more rumination than men. Reliability and external validity of the 10-item RRS are discussed as a clinical trans-diagnostic measure of cognitive emotional regulation with two correlated factors: brooding and reflective rumination.

Keywords: rumination, brooding, trans-diagnostic, Bipolar Disorders, Schizophrenia, Depression, Anxiety.

Introduction

The Response Styles Theory states that rumination is a mode of responding to distress that involves repetitive and passive self-focus thinking on the symptoms of distress and its possible causes and consequences, not necessarily engaged in solving the problems that initially gave rise to the thoughts and feelings (Nolen-Hoeksema, 1991; 2000). The Response Styles Theory led to the development of the questionnaire Ruminative Response Scale (RRS), which is particularly useful in measuring depressive rumination (Nolen-Hoeksema, 1991). Ruminative response style has been extensively studied in depression and is found to predict the onset, maintenance, and relapse of depressive episodes (Nolen-Hoeksema, Wisco & Lyubomirsky, 2008).

Rumination can be broadly categorized as adaptive (reflection or reflective pondering) or maladaptive, namely brooding or 'toxic brooding' (Treyner, Gonzalez & Nolen-Hoeksema, 2003). Reflection is more often associated with the individual thinking about the events that occurred and the feelings aroused by the situation and is usually associated with 'distancing' followed by active problem-solving. In contrast, toxic brooding is associated with negative valence emotions and internalizing disorders (Nolen-Hoeksema, 2000).

The study of RSS in clinical samples is relevant because rumination has been associated, not only with depression, but to an overall susceptibility to several psychiatric disorders, being recognized as an important transdiagnostic trait (McLaughlin & Nolen-Hoeksema, 2011; Watkins 2009; Kim, Yu, Lee & Kim, 2012). Rumination also has been shown to worsen the prognosis or trajectory of many disorders (Grierson, Hickie, Naismith & Scott, 2016) and might be a treatment target independent of the primary diagnosis or problems that led to help-seeking.

Just over decade, an exploratory factor analysis (EFA) of the original 32-item RRS confirmed a 3 factor model comprising of rumination, pleasant distraction and problem-solving (Knowles, Tai, Christensen & Bentall, 2005). Other validity studies of the RRS proposed some changes to the scale, including the development of an abbreviated version of the instrument with good

psychometric properties specifically designed to measure rumination (Treyner, Gonzalez & Nolen-Hoeksema, 2003). This short version of the RRS comprises 10 items, and measures both brooding and reflection.

Armey et al. (2009) repeated the EFA on the 10-item RRS and combined this approach with structural equation modeling. They verified that RRS comprises two factors, and reported that an 8-item version (removing two items in the reflective domain) has a better fit to the data. The 10-items RRS has already been translated for use in several countries, including Brazil (Zanon & Menga, 2017).

Psychometric assessments of the 10-items RRS have primarily targeted non-clinical, community-based or undergraduate populations. Therefore, to provide a valid instrument to assess rumination in clinical populations, it is essential to examine the distribution of RRS scores across a range of major mental disorders and any differences in RRS scores according to gender, and it is important to undertake a confirmatory factor analysis (CFA) of the 10-item version of the RRS and assess its external clinical validity.

Methods

Study Design

This is a non-probabilistic cross-sectional study.

Setting

Our sample came from patients from four psychiatric outpatient programs at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) that provided assessment and

treatment for individuals with a range of clinical diagnoses and problems (bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorders and psychosis).

Participants and Procedures

Study data was collected from March to May of 2015 in the bipolar program (n=61), from June to September of 2015 in the schizophrenia program (n=56), from October of 2015 to January 2016 in the anxiety program (n=41), and from February to June of 2016 in the depression program (n=43). All patients attending to the outpatient programs during the relevant time frame were invited to participate. The inclusion criteria were being able to read and provide verbal and written responses to the study questionnaires. The exclusion criteria were the presence of a comorbid substance use disorders (except for cigarette and/or coffee). In addition, we exclude individuals with neurological illness and inflammatory conditions and, in females, current pregnancy or breastfeeding, since other research about inflammatory markers was being conducted with the same sample.

Of 944 clinic attendees, 254 refused to participate and 373 did not meet eligibility criteria. A further 116 failed to complete the full survey protocol. Thus, as shown in Table 1, the study sample was composed of 201 outpatients (126 females; mean age 44, SD 12.9).

The recruitment of patients was made in two phases. In phase one, two trained psychologists and two medical students approached patients in the clinical waiting room and consenting patients then completed socio-demographic assessments and self-report questionnaires (about 30 minutes to complete). The second phase involved a detailed clinical interview with two trained psychiatrists of about 50 minutes (and collection of blood samples for other research studies). Most individuals completed both phases within one day, but the maximum time interval allowed was one month (to ensure RRS, symptom ratings and diagnosis were contemporaneous).

The diagnostic assessment was systematized by application of the

Electronic Chart Review Instrument (ECRI) for each participant (Salum, Silveira, Sperotto & Kauer-Sant'Anna, 2014). Three trained psychiatrists used the instrument to confirm or refute the primary DSM-5 diagnosis for each participant. The instrument assures a standardized method to collect information from electronic charts and has the advantage of offering a longitudinal view of each persons' psychiatric history. The following data were collected: information on the DSM-5 mental disorders (schizophrenia, schizoaffective disorder, major depression, bipolar 1 and 2 mood disorder, anxiety disorders (including generalized anxiety disorder, panic and/or agoraphobia disorders, specific phobias, social anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder), neurodevelopmental disorders, personality disorders, and substance dependence disorder. Also, as part of the chart review, age of the first symptoms, suicidal attempts and the number of the psychiatric hospitalizations were assessed.

The psychiatrist rated the likelihood of a diagnosis being present or absent in a probabilistic scale (rated from 'definitely absent', 'likely to be absent', 'likely to be present' and 'definitely present'). For the purposes of this study, a diagnosis was recorded as present if the scale rating was 'likely to be present' or 'definitely present'.

Main outcome measure

Ruminative Response Scale (RRS)

Based on the revised versions of the Nolen-Hoeksema Response Styles Questionnaire (Treynor, Gonzalez & Nolen-Hoeksema, 2003; Knowles, Tai, Christensen & Bentall, 2005; Arney et al., 2009), the self-assessed RRS comprised of 10-items evaluating participants' depressive ruminative thoughts as response strategies to feeling bad in two dimensions: brooding and reflection. Both evaluate 5 items, rated on a 4-point Likert scale ranging from 1 (almost

never) to 4 (almost always). Studies using EFA found Cronbach's alpha ranging from 0.88 to 0.92 (Just & Alloy, 1997; Nolen-Hoeksema & Morrow, 1991; Nolen-Hoeksema, Parker & Larson, 1994; Nolen-Hoeksema & Davis, 1999; Nolen-Hoeksema, Larson & Graison, 1999).

The original English-language version of the RRS was translated to Brazilian Portuguese according to the International Test Commission of 2010 (Zanon & Menga, 2017). Two psychologists made the initial translation and a third undertook a review and back translation. This version of the RRS was then tested in 35 undergraduate students to examine the semantics of the items, and an EFA confirmed the 2-factor model with brooding and reflective factors (factor loadings were 0.32-0.82, and Cronbach's alpha were 0.73).

Measures employed for external validation

Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness (CGI-S)

This scale is a standard measure was designed to determine the global assessment of illness in both children and adults, being the CGI-S one of the three parts of the whole scale intended to assess the current severity of symptoms (Guy, 1976). Despite of its widespread use as an outcome measure, few studies have rigorously examined the psychometric properties of the CGI-S (Guy, 2000). In order to assess the severity of the disease, the patient's assistant physician completed the CGI-S after the last appointment. It also provided a proxy measure of general psychopathology (especially as no appropriate self-report measure of psychotic symptoms was available). The scale has 7-items, ranging from 1 (absence of illness) to 7 (extremely sick).

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

This scale, applied by a clinical rater, contains 17-items that measures the severity of depressive symptoms over the last seven days (Hamilton, 1960). The scale consists of a 4-point Likert scale and it ranges from 0 to 52, with higher scores representing higher depression severity. HDRS shows good validity, reliability and correlates with other measures of anxiety and depression, with Cronbach's alpha ranging from 0.74 to 0.80 (Hamilton, 1960), and in a Brazilian validity study the internal consistency ranging was 0.66 to 0.78 (Freire et al., 2014).

Young Mania Rating Scale (YMRS)

This scale, also applied by a clinical rater, contains 11-items assessing the severity of manic symptoms over the last two months (Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978). The scale ranges from 0 to 58, with higher scores representing higher severity of manic symptoms. The Cronbach's alpha of the scale is 0.67, and 0.72 for each standardized item (Vilela, Crippa, Bel-Ben & Loureiro, 2005).

Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)

This scale, either applied by a clinical rater, contains 7-items assessing the severity of generalized anxiety symptoms over the past two weeks. The scale uses a normative scoring system as follow: 0 = not at all, 1 = several days, 2 = more than half of the days, and 3 = nearly every day. The scores range from 0 to 21, representing higher scores, higher severity of anxiety symptoms of the patient

(Spitzer, Kroenke, Williams & Löwe, 2006). The Cronbach's alpha in a psychometric researches varied between 0.89 to 0.916, and CFA pointed one factor solution with acceptable goodness of fit (Löwe et al., 2008; Moreno et al., 2016).

Short Functioning Test (FAST)

This is a self-assessment form contains a 24 item assessing the impact of the mental illness on functioning, particularly on autonomy, occupational activity, cognition, finances, interpersonal relationships, and leisure time. Scores are determined by the sum of items, which range from 0 (indicating no problem) to 3 (indicating a severe limitation) in the 15 days before assessment (Rosa et al., 2007). The Cronbach's alpha in psychometric approach was 0.95, and 0.82 or higher for each of other 5 factors (Castilhas et al., 2009).

Statistical analysis

In order to test the psychometric structure of the 10-item RRS, first, we tested 3 models: a one-dimensional model (one factor of rumination); a correlated 2-factor model (with two-dimensions: brooding and reflection); and a second order model (two first order factors, brooding and reflection, and a second order factor, second-order factor of rumination). The models were compared using the following indices: Chi-square fit statistics, the Comparative Fit Index (CFI), the Tucker Lewis Index (TLI), and the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA). CFI and TLI above 0.95 and RMSEA below 0.06 indicate good model fit (Hu & Bentler, 1999). Third, the reliability index of the model with the best fit to the data was tested with the Omega index (Kline, 2004). Finally, in order to test the clinical validity of the model with the best fit to the data,

Pearson correlations were performed with the latent scores of the rumination domains (using z scores) of the chosen model and external clinical correlates: HDRS, YMRS, GAD-7, FAST and CGI-S (all scores used as continuous variables). In addition, we tested the 8-item version of the RRS, but, as there were few differences in findings from the 10-item version, these data are mainly provided in the supplementary materials).

The analyses were performed in R software program, version 3.2.3 (R Core Team, 2015) with the lavaan package (Rosseel, 2012) using weighted least squares means and variance adjusted (WLSMV) estimation. Parameters estimates were based on a polychoric correlation matrix.

Ethics Committee Approval

The institutional review board of the HCPA approved the study (project number 14-0515). All patients who participated in the study provided written informed consent.

Results

The sample characteristics are summarized in the Table 1.

Latent structure and reliability of the RRS

As show in Table 2, the model with the best fit to the data was the correlated 2-factor model: reflective rumination and brooding. The parameters for the second-order model could not be estimated because the model was not identified.

The correlated 2-factor model presented moderate to high factor loadings (see Figure 1). The mean value for factor loadings from the reflexion was 0.59 and for the brooding factor was 0.74. The correlation between the brooding and reflexive factors was 0.913 (SE 0.03; $p < 0.001$). Omega reliability index of the correlated 2-factor model was 0.903 indicating a good reliability.

Clinical correlations with the RRS

As show in Table 3, both the brooding and reflective factors presented moderate correlations with clinical global severity, symptoms of depression, anxiety and with functionality, ($r > 0.3$). Manic symptoms (as measured by the YMRS) were not correlated with brooding or reflection ($r = 0.126$ and $r = 0.129$ respectively, $P > 0.05$).

Latent structure and reliability of the RRS with 8-items

The CFA of the 8-item RRS identified by Armey et al. (2009) presented a highly acceptable goodness of fit, and its correlations with clinical ratings were similar to the 10-item RRS (see Tables S1 and S2 in the supplementary material).

Distribution of the 10-items RRS scores by diagnosis and gender

Tables S3 and S4 in the supplementary material show the socio-demographic and clinical characteristics of groups defined by diagnosis and gender.

As shown in the Figure 2a, patients with diagnosis of Schizophrenia reported lower mean scores for Brooding (-0.36 , SD 0.86, $P = 0.045$) and

Reflection (-0.39, SD 0.9, $P=0.008$) than patients with diagnosis of Bipolar Disorder (Brooding 0.056, SD 0.9; Reflection 0.062, SD 0.84), Depression Disorder (Brooding 0.29, SD 0.9; Reflection 0.32, SD 0.83) and Anxiety Disorders (Brooding 0.097, SD 0.89; Reflection 0.092, SD 0.89).

Analyzing gender differences (Figure 2b), it was observed that females reported more brooding and reflection than males.

Discussion

The results of the current study suggest that 10-item RRS is a reliable measure of rumination in a trans-diagnostic clinical sample. Likewise, the CFA demonstrated that 10-item RRS presented two distinct factors, corresponding to maladaptive rumination (brooding), and adaptive rumination (reflection). These findings are consistent with three previous studies of the psychometric properties of the RRS (Treyner, Gonzalez & Nolen-Hoeksema, 2003; Knowles, Tai, Christensen & Bentall, 2005; Arney et al., 2009).

The CFA we undertook identified that each factor was composed of 5-items and, unlike Arney et al. (2009), our analyses of a clinical population did not demonstrate superiority of the 8-item version of the RRS. We suggest that the shorter 8-items version needs further psychometric testing in clinical studies, but will focus our discussion on the more widely used 10-item version of the RRS and its utility in a psychiatric population.

Our study demonstrates that all the recruited patients employ depressive rumination, and that the level of rumination is independent of diagnosis. This accords with other studies that did not find differences in brooding scores between patients with depression and generalized anxiety disorder (McLaughlin & Nolen-Hoeksema, 2011; Kircanski, Thompson, Sorenson, Sherdell & Gotlib, 2015), or between bipolar, depressed and anxious patients (Kim, Yu, Lee, Kim, 2012). However, we cannot examine whether comorbidities play any part in our findings and it should be noted that Yook, Kim, Suh & Lee (2010) suggested that

cases with comorbid depression and anxiety can demonstrate higher levels of depressive rumination than those with anxiety alone.

It is worth noting that patients with diagnosis of the schizophrenia reported lower rumination scores in our study. This finding differs from two studies (Rowland et al., 2012; Rowland et al., 2013) that reported that patients with schizophrenia and bipolar disorders showed more rumination than healthy controls, and also that patients with schizophrenia ruminated more than those with bipolar disorders. It is possible that the sample in our study differed from those in previous studies as many of our cases had long duration of psychosis. The likelihood of concurrent negative symptoms, cognitive deficits and frontal cortex reduction may impede some cognitive emotional regulation (CER) processes and/or decrease the levels of rumination reported. However, these between study differences in findings emphasize the need to expand research on rumination and CER in clinical trans-diagnostic populations.

Although rumination may occur across diagnoses, it is important to highlight that the RRS was designed to measure depressive rumination, hence it is expected that the RRS scores would be higher in patients with depression and anxiety. In recent research, brooding has more often been associated with depression rather than anxiety, with the latter more often associated with reflection (Armey *et al.*, 2009). Interestingly, in this clinical sample with long-term established illnesses and receiving medication for their problems, we did not find such differences. Findings regarding the brooding and reflective dimensions of the RRS were similar, and consistent with the high correlation found between these two factors ($r=0.913$). One explanation about the lack of differences in scores and correlations for two factors and all parameters examined in our sample may be because in patients with severe mental illness the reflection capacity is impaired. Thereby, it does not differ from brooding, whilst it may reflect the shared difficulties across the sample (long-standing illness, impaired functioning, evolving neurocognitive deficits). Besides, we did not expect to find brooding and reflection to be equally distributed in the sample. It is important to undertake larger-scale studies to determine whether aspects of the RRS need further development to increase sensitivity to differences between diagnostic groups and/or to clarify whether the disease processes all lead to similar, trans-

diagnostic levels of rumination e.g. frontal lobe impairment. As such, we advocate that future studies should also examine the development and application of other instruments that measure rumination such as Cognitive Emotional Regulation Questionnaire (Garnefski, Kraaij & Spinhoven, 2001) and Responses to Positive Affect Scale (Feldman, Joormann & Johnson, 2008).

We found that females ruminate more than males, confirming findings from other studies (e.g. Johnson & Whisman, 2013). Interestingly, we showed that gender differences were not focused on so called common or internalizing mental disorders, namely anxiety and depression, but extended to all diagnostic groups we studied. These findings are in contrast to other studies (Butler & Nolen-Hoeksema, 1994; Nolen-Hoeksema, 1987; Nolen-Hoeksema, Larson & Grayson, 1999), but it must be recognized that the size of some of the subgroups in our study may have reduced the statistical power to detect such differences

The present study presented some methodological issues. First, this is a cross-sectional study that compared diagnostic groups and does not compare cases with healthy controls. Further studies are needed to provide a longitudinal perspective of any fluctuation in rumination over time and to compare the trajectory of rumination in healthy controls as well as clinical patients. Second, our sample included outpatients with a clinical diagnosis of a mental disorder who were prescribed a wide range of psychotropic medications, and many cases also had medical comorbidities. Of course, a clinical diagnosis (even when systematically reviewed) may not be as reliable as a research assessment. Also, we were not able to assess whether class or dose of medication or the presence of comorbidities may have biased the findings in any way. Lastly, although we measured general psychopathology/disease severity using the CGI-S, we recognize that, unlike the assessment of depressive, anxious and manic symptoms, we did not include a specific measure of psychotic symptoms. The latter should be considered in future studies in order to more clearly assess any association not only between rumination and a diagnosis of schizophrenia, but also between rumination and severity or type of psychotic symptoms.

Despite the limitations noted above, the current study has important clinical implications. First, we confirm that, in a clinical population, rumination is a more common coping response style in females than males. Furthermore, it is

not exclusively associated with depressive disorders, but significant levels of rumination are also present in patients with bipolar disorder, anxiety disorders and schizophrenia (although at a lower level than our other cases). These findings are in line with Watkins's proposition of the rumination is a trans-diagnostic trait (Watkins, 2009) and recent suggestions that rumination may be an underlying mechanism in exacerbating the level of distress or symptom burden across a range of psychiatric disorders (Grierson, Hickie, Naismith & Scott, 2016). If replicated, our findings suggest that high levels of rumination would be a detectable and modifiable trans-diagnostic trait that could be treated in order to improve active and adaptive coping styles which in turn can reduce stress responses to adversity (Fletcher, Parker & Manicavasagar, 2013).

In summary, the present research provides evidence that the 10-item RRS is a reliable and valid instrument for measuring rumination in a trans-diagnostic outpatient sample. Our findings suggest that the RRS is composed of two correlated but separate dimensions, named brooding and reflection. Future research needs to focus on the validation of the RRS in larger samples, with healthy individuals and including other mental disorders, and studies should continue to evaluate the constructs related to CER and research in coping styles.

Financial Support

Project funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

Disclosures

All authors declare no conflict of interest.

References

- Armey, M. F., Fresco, D. M., Moore, M. T., Mennin, D. S., Turk, C. L., Heimberg, R. G., ... Alloy, L. B. (2009). Brooding and pondering: isolating the active ingredients of depressive rumination with exploratory factor analysis and structural equation modeling. *Assessment*, *16*(4), 315–327. doi: 10.1177/1073191109340388
- Butler L.D., & Nolen-Hoeksema S. (1994). Gender differences in responses to depressed mood in a college sample. *Sex Roles*, *30*(5–6), 331–346.
- Cacilhas, A. A., Magalhães, P. V. da S., Ceresér, K. M., Walz, J. C., Weyne, F., Rosa, A. R., ... Kapczinski, F. (2009). Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *12*(4), 624–627. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00481.x
- Dugas M.J., Schwartz A., & Francis K. (2004). Intolerance of uncertainty, worry and depression. *Cognitive Therapy and Research*, *28*, 835–842.
- Feldman G.C., Joormann J., Johnson S.L. (2008). Responses to positive affect: a self-report measure of rumination and dampening. *Cognitive Theory Research*, *32*, 5-7–525.
- Fletcher K., Parker GB., Manicavasagar V. (2013). Coping profiles in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, *54*, 1177-1184.
- Freire, M. Á., Figueiredo, V. L. M. de, Gomide, A., Jansen, K., Silva, R. A. da, Magalhães, P. V. da S., & Kapczinski, F. P. (2014). Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *63*(4), 281–289. doi: 10.1590/0047-2085000000036
- Garnefski N., Kraaij V., Spinhoven P. (2001). Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences*, *30*, 1311-1327.

- Green MJ., Lino BJ, Hwang EJ, Sparks A, James C, & Mitchell PB. (2011). Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatr Scand.*, 124(4), 307–316. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01718.x.
- Grierson, A. B., Hickie, I. B., Naismith, S. L., & Scott, J. (2016). The role of rumination in illness trajectories in youth: linking trans-diagnostic processes with clinical staging models. *Psychological Medicine*, 46(12), 2467–2484. doi: 10.1017/S0033291716001392
- Guy, W. (2000). Clinical global impressions (CGI) scale. In Rush A. J. (Ed.), *Handbook of Psychiatric Measures* (pp. 100-102). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, MD.: National Institute of Mental Health.
- Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hilt, L. M., Sander, L. C., Nolen-Hoeksema, S., & Simen, A. A. (2007). The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neuroscience Letters*, 429(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.053>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1–55.
- Johnson, D.P. & Whisman, M.A.(2013). Gender differences in rumination: a meta-analysis. *Pers Indiv Dif*, 55(4), 367-374.
- Just, N. & Alloy, L.B. (1997). The response styles theory of depression: tests and an extension of the theory. *Journal of abnormal psychology*, 106(2), 221-229.
- Kamakura WA., & Mazzon JA. (2013). Socio economic status in a emerging economy. *Int. Journal of Research in Marketing*, 30, 4–18.
- Kim, S., Yu, B. H., Lee, D. S., & Kim, J.-H. (2012). Ruminative response in clinical patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), e77–e81. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.034

- Kircanski K., Renee J. Thompson, James E. Sorenson, Lindsey Sherdell, & Ian H. Gotlib. (2015). Rumination and Worry in Daily Life: Examining the Naturalistic Validity of Theoretical Constructs. *Clin Psychol Sci.*, 3(6), 926–939.
- Kline, R. B. (2004). Principles and Practice of Structural Equation Modeling. In (2nd ed.). *Methodology In The Social Sciences*. New York, NY: Guilford Press. Retrieved from <http://www.citeulike.org/group/3304/article/1579326>
- Knowles, R., Tai, S., Christensen, I., & Bentall, R. (2005). Coping with depression and vulnerability to mania: a factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. *The British Journal of Clinical Psychology*, 44(Pt 1), 99–112. doi: 10.1348/014466504X20062
- Liu, X., Gentzler, A. L., George, C. J., & Kovacs, M. (2009). Responses to depressed mood and suicide attempt in young adults with a history of childhood-onset mood disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 644–652.
- Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., & Herzberg, P. Y. (2008). Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical Care*, 46(3), 266–274. doi: 10.1097/MLR.0b013e318160d093
- McLaughlin, K. A., & Nolen-Hoeksema, S. (2011). Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 49(3), 186–193. doi: 10.1016/j.brat.2010.12.006
- McLaughlin, K. A., & Nolen-Hoeksema, S. (2012). Interpersonal stress generation as a mechanism linking rumination to internalizing symptoms in early adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 41(5), 584–597. doi: 10.1080/15374416.2012.704840
- Michl, L. C., McLaughlin, K. A., Shepherd, K., & Nolen-Hoeksema, S. (2013). Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: longitudinal evidence in early adolescents and adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 339–352. doi: 10.1037/a0031994

- Moreno AL, DeSouza DA, Souza AMFLP, Manfro GG, Salum GA, Koller SH, ... Crippa JAS. (2016). Factor structure, reliability, and item parameters of the Brazilian-Portuguese Version of the GAD-7 Questionnaire. *Trends in Psychology*, 24(1), 367–376. doi: 10.9788/TP2016.1-25
- Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 3(5), 400–424. doi: 10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x
- Nolen-Hoeksema, Susan. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 569–582. doi: 10.1037/0021-843X.100.4.569
- Nolen-Hoeksema, S. (1987). Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychological Bulletin*, 101(2), 259–282.
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504–511.
- Nolen-Hoeksema, S. & Davis, C. G. (1999). “Thanks for sharing that”: ruminators and their social support networks. *Journal of Personality and Social Psychology*, 77, 801-814.
- Nolen-Hoeksema, Susan, Larson, Judith, & Grayson, Carla. (1999). Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 77(5), 1061–1072. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.77.5.1061>
- Nolen-Hoeksema, S., & Morrow, Jannay. (1991). A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: The 1989 Loma Prieta earthquake. *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(1), 115–121. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.61.1.115>
- Nolen-Hoeksema, S., Parker, L. E., & Larson, J. (1994). Ruminative coping with depressed mood following loss. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(1), 92–104.
- Olofsson ME., Boersma K., Engh J., & Wurm M. (2014). A psychometric evaluation of the Swedish version of the Responses to Positive Affect

- questionnaire. *Nord J Psychiatry*, 68(8), 588–593. doi: 10.3109/08039488.2014.898792.
- Perlis RH., Ostacher MJ, Uher R, Nierenberg AA, Casamassima F, Kansky C, ... Sachs GS. (2009). Stability of symptoms across major depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 11(8), 867–875. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00764.x
- R Core Team (2015). (Version 3.2.3). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 3, 5. doi: 10.1186/1745-0179-3-5
- Rosseel, Y. (2011). *lavaan: an R package for structural equation modeling and more Version 0.4-9 (BETA)*. Ghent, Brussels: Ghent University. Retrieved from http://byrneslab.net/classes/lavaan_materials/lavaanIntroduction4-9.pdf
- Rowland, J. E., Hamilton, M. K., Lino, B. J., Ly, P., Denny, K., Hwang, E.-J., ... Green, M. J. (2013). Cognitive regulation of negative affect in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 208(1), 21–28. doi: 10.1016/j.psychres.2013.02.021
- Rowland, J. E., Hamilton, M. K., Vella, N., Lino, B. J., Mitchell, P. B., & Green, M. J. (2012). Adaptive Associations between Social Cognition and Emotion Regulation are Absent in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychology*, 3, 607. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00607
- Salum GA, Silveira ÉdeMJr, Sperotto D, & Kauer-Sant'Anna M. (2014). *Electronic Chart Review Instrument (ECRI)*. [unpublished]
- Schneider, S., & Brassens, S. (2016). Brooding Is Related to Neural Alterations during Autobiographical Memory Retrieval in Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 219. doi: 10.3389/fnagi.2016.00219
- Simon, N. M., Pollack, M. H., Ostacher, M. J., Zalta, A. K., Chow, C. W., Fischmann, D., ... Otto, M. W. (2007). Understanding the link between

- anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 97(1–3), 91–99. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.027
- Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B.W. & Lowe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med.*, 166, 1092-1097.
- Stone, L. B., McGeary, J. E., Palmer, R. H. C., & Gibb, B. E. (2013). Identifying genetic predictors of depression risk: 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms are associated with rumination and co-rumination in adolescents. *Frontiers in Genetics*, 4. doi: 10.3389/fgene.2013.00246
- Treynor, W., Gonzalez, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2003). Rumination Reconsidered: A Psychometric Analysis. *Cognitive Therapy and Research*, 27(3), 247–259. doi: 10.1023/A:1023910315561
- Vilela, J. A. A., Crippa, J. a. S., Del-Ben, C. M., & Loureiro, S. R. (2005). Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*, 1429–39.
- Watkins, E.R. (2009). Depressive Rumination and Co-Morbidity: evidence for brooding as a transdiagnostic process. *J Rat-Emo Cognitive-Behaviour Theory*, 27, 160-175.
- Wolkenstein L, Zwick JC, Hautzinger M, Joormann J. (2014). Cognitive emotion regulation in euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 160, 92–97. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.jad.2013.12.022>.
- Yook K, Kim KH, Suh SY, Lee KS. (2010). Intolerance of uncertainty, worry, and rumination in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.*, 24(6), 623–8. doi: 10.1016/j.janxdis.2010.04.003
- Young RC, Biggs JT, Ziegler E, Meyer DA. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133,429-35.
- Zanon C, Menga Jr E. Adaptación de la Escala de Respuesta Ruminativa a Brasil. *Avaliação psicológica* (2017, in press)

Figure 1. Path diagrams for the correlated 2-factor model of the 10-item Ruminative Responses Scale.

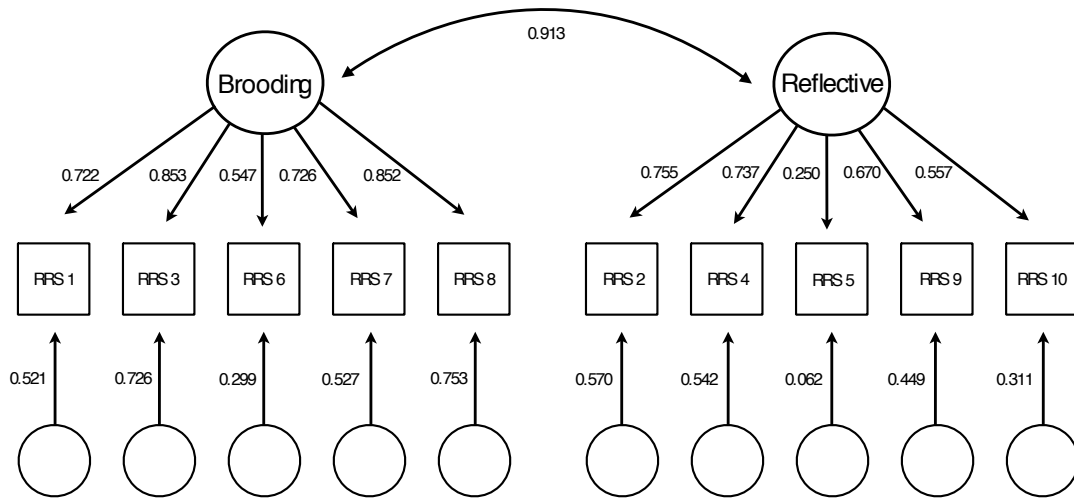
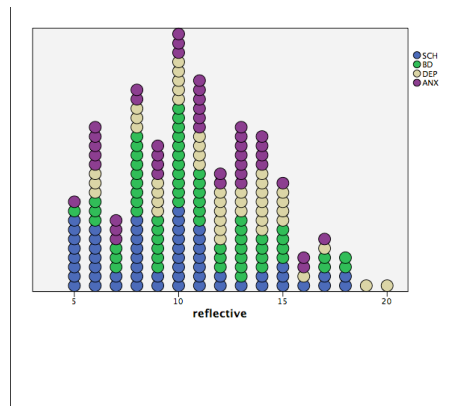
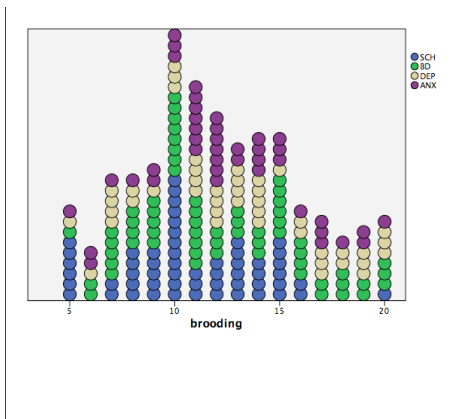


Figure 2. Distribution of the brooding and reflective scores across mental disorders and gender.

2a) Mental disorders



2b) Gender

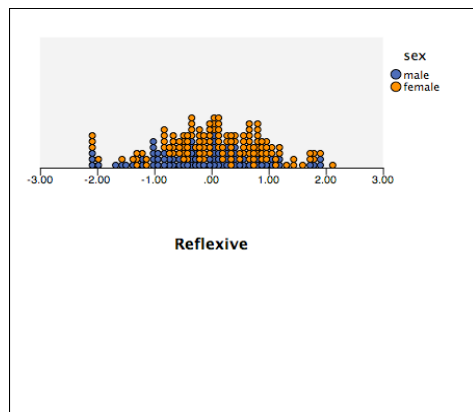
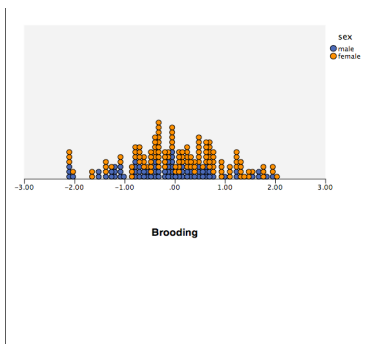


Table 1- Sample characteristics.

	N = 201
Sex female, N (%)	126 (62.7)
Age in years, mean (SD)	44 (12.9)
Economical classification, N (%)	
class A	15 (7.5)
class B1	18 (9)
class B2	61(30.3)
class C1	54 (26.9)
class C2	47 (23.4)
classes D and E	6 (3)
Age of first symptoms, median [IQR]	25 [18 – 34]
Number of hospitalizations, median [IQR]	1 [0 – 3]
Suicidal attempts, median [IQR]	0 [0 – 1.5]
HDRS, median [IQR]	8 [5 – 14]
YMRS, median [IQR]	1 [0 – 2]
GAD 7, mean (SD)	16.1 (6.3)
FAST, mean (SD)	29.1 (15.5)
CGI-S , mean (SD)	3.6 (1.2)
RRS	
Brooding, mean (SD)	12.03 (3.87)
Reflective, mean (SD)	10.71 (3.39)

HDRS= HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE; YMRS= YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7= GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7; FAST= SHORT FUNCTIONING TEST; CGI-S= CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE, SEVERITY OF ILLNESS; RRS = RUMINATIVE RESPONSES SCALE
 IQR= INTERQUARTILE RANGE

Table 2. Comparisons between two models testing the psychometric structure by goodness of fit in the Confirmatory Factor Analysis of the 10-item Ruminative Response Scale.

Fit indexes	Unidimensional Model	Model with two dimensions
Chi Square	3269529; df=45*	3269529; df=45*
CFI	0.995	0.997
TLI	0.994	0.996
RMSEA [95% CI]	0.047 [0.008 – 0.074]	0.040 [0.000 – 0.069]

RRS= RUMINATIVE RESPONSES SCALE; CFI= COMPARATIVE FIT INDEX; TLI= TUCKER LEWIS INDEX; RMSEA= ROOT MEAN SQUARE ERROR OF APPROXIMATION; DF= DEGREES OF FREEDOM;

* = P<0.001

Table 3. Pearson correlation between the latent scores of the Ruminative Response Scale domains and clinical rating scales.

	Brooding	<i>P</i>	Reflective	<i>P</i>
HDRS	0.44	<0.001	0.46	<0.001
YMRS	0.13	0.075	0.13	0.068
GAD-7	0.52	<0.001	0.53	<0.001
FAST	0.33	<0.001	0.35	<0.001
CGI-S	0.45	<0.001	0.43	<0.001

RRS = RUMINATIVE RESPONSES SCALE; HDRS = HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE; YMRS = YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7 = GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7; FAST = SHORT FUNCTIONING TEST; CGI-S = CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE, SEVERITY OF ILLNESS

4.3.5 Supplementary Material

Table S1. Comparisons between two models testing the psychometric structure by goodness of fit in the Confirmatory Factor Analysis of the 8-item Ruminative Response Scale

Fit indexes	Unidimensional Model	Model with two dimensions
Chi Square	2119.386; df=28*	2119.386; df=28*
CFI	1.0	1.0
TLI	1.001	1.002
RMSEA [90% CI]	<0.001 [0.000 – 0.057]	<0.001 [0.000 – 0.053]

CFI= COMPARATIVE FIT INDEX; TLI= TUCKER LEWIS INDEX; RMSEA= ROOT MEAN SQUARE ERROR OF APPROXIMATION; DF= DEGREES OF FREEDOM; * = P<0.001

Table S2. Pearson correlation between the latent scores of the 8-item Ruminative Response Scale domains and clinical rating scales.

	Brooding	<i>P</i>	Reflective	<i>P</i>
HDRS	0.43	<0.001	0.45	<0.001
YMRS	0.12	0.076	0.11	0.069
GAD-7	0.52	<0.001	0.55	<0.001
FAST	0.33	<0.001	0.36	<0.001
CGI-S	0.45	<0.001	0.44	<0.001

RRS = RUMINATIVE RESPONSES SCALE; HDRS = HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE; YMRS = YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7 = GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7; FAST = SHORT FUNCTIONING TEST; CGI-S = CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE, SEVERITY OF ILLNESS

THE CORRELATION BETWEEN THE FACTORS BROODING AND REFLECTIVE WAS R=0.88, P<0.001.

Table S3- Demographic and clinical characteristics in subgroups defined by mental disorder

	Schizophrenia a N = 56	BDs N=61	Depressio n N=43	ADs N=41
Sex male, n (%)	41 (73)	16 (26)	6 (14)	12 (29)
Age in years, mean (SD)	38.5±10.5	45.3±13.8	50±11.0	43.5±13.4
Economical classification, N (%)				
class A	9 (16)	4 (7)	none	2 (5)
class B1	4 (7)	7 (11)	2 (5)	5 (12)
class B2	17(30)	19 (31)	12 (28)	13 (32)
class C1	16 (29)	15 (25)	10 (23)	13 (32)
class C2	9 (16)	13 (21)	18 (42)	7 (17)
classes D and E	1 (2)	3 (5)	1 (2)	1 (2)
Age of first symptoms, mean (SD)	24.0±12.1	26.0±13.1	32±13.4	28±15.4
Hospitalizations, mean (SD)	3.3±2.9	3.0±3.0	0.6±1.0	0.7±1.2
Suicidal attempts, mean (SD)	0.6±0.99	1.5±1.9	1.0±1.5	0.4±0.9
HDRS, mean (SD)	5.2±3.99	9.89±6.01	12.56±6.43	11.39±7.2
YMRS, mean (SD)	2.02±3.75	2.07±2.73	1.63±2.0	1.24±1.56
GAD 7, mean (SD)	12.43±4.74	16.36±6.06	19.91±5.77	16.95±6.72
FAST, mean (SD)	26.0±16.46	32.18±16.1	31.23±13.53	26.63±14.41
		7		
CGI-S, mean (SD)	3.11±1.09	3.72±1.17	4.16±1.09	3.54±1.19
RRS				
Brooding*, mean (SD)	-0.3633 (0.87)	0.0565 (0.91)	0.2926 (0.9)	0.0967 (0.89)
Reflective*, mean (SD)	-0.3879 (0.9)	0.0616 (0.84)	0.3213 (0.83)	0.0917 (0.89)

BDS= BIPOLAR DISORDERS; ADS= ANXIETY DISORDERS; HDRS= HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE; YMRS= YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7= GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7; FAST= SHORT FUNCTIONING TEST; CGI-S= CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE, SEVERITY OF ILLNESS; RRS = RUMINATIVE RESPONSES SCALE;

* Z SCORES

Table S4- Demographic and clinical characteristics in subgroups defined by gender.

	Men N=75	Women N=126	Test statistics
Age in years, mean (SD)	40.69 (12.97)	46.02 (12.43)	t=-2.889, P=0.003, IC 95% [-8.955] [-1.69]
Age of first symptoms, mean (SD)	25.31 (13.20)	28.58 (13.82)	t=-1.651, P=0.10, IC 95% [-7.182] [0.637]
Suicidal attempts, median [IQR]	0 [0-1]	0 [0-2]	P=0.042
Hospitalizations, median [IQR]	2 [0.75-4]	1 [0-3]	P=0.004
RRS			
Brooding*, mean (SD)	-0.1953 (0.93)	0.1134 (0.90)	t=-2.326, P=0.021, IC 95% [-0.57] [-0.04]
Reflective*, mean (SD)	-0.1947 (0.93)	0.1128 (0.86)	t=-2.367, P=0.019, IC 95% [-0.56] [-0.05]
HDRS, mean (SD)	7.33 (5.88)	10.72 (6.54)	t=-3.685, P<0.001, IC 95% [-5.20] [-1.57]
YMRS, median [IQR]	1 [0-2]	1 [0-2]	P=0.347
GAD-7, mean (SD)	14.44 (5.66)	17.16 (6.54)	t=-3.107, P=0.002, IC 95% [-4.45] [-0.99]
FAST, mean (SD)	27.17 (16.03)	30.29 (15.15)	t=-1.379, P=0.17, IC 95% [-7.56] [1.34]
CGI-S, mean (SD)	3.31 (1.03)	3.79 (1.24)	t=-2.953, P=0.004, IC 95% [-0.79] [-0.16]

RRS = RUMINATIVE RESPONSES SCALE; HDRS= HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE; YMRS= YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7= GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7; FAST= SHORT FUNCTIONING TEST; CGI-S= CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE, SEVERITY OF ILLNESS; * Z SCORES

4.4 Artigo 3

Este artigo foi escrito em formato *Original Manuscript*. Ainda não foi submetido a nenhum periódico.

4.4.1 Manuscrito

Title

Decoding brooding rumination: machine learning approach in a transdiagnostic sample.

Authors

ÉRICO DE MOURA SILVEIRA JÚNIOR¹, Ives Cavalcanti Passos¹, Jan Scott², Giovana Bristot³, Ellen Scotton¹, Lorena Sena Teixeira Mendes⁴, Ana Claudia Umpierre Knackfuss⁴, Luciana Gerchmann⁴, Adam Fijtman¹, Andrea Ruschel Trasel¹, Giovanni Abrahão Salum⁴, Márcia Kauer-Sant'Anna¹

Affiliations

- ¹ Laboratory of Molecular Psychiatry, Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;
- ² Professor at the Academic Psychiatry, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK;
- ³ Graduate Program in Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;
- ⁴ Section on Negative Affect and Social Processes, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Contact

Érico de Moura Silveira Júnior; Phone (fax) number: +55 051 3359.8845

e-mail: erico.moura@gamil.com

address: Rua Ramiro Barcelos, 2350. Laboratório de Psiquiatria Molecular, HCPA, CPE, Térreo.

CEP 90035- 903, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract

Objective: We used machine learning algorithms to find patterns of rumination and determine which clinical and biological variables are associated with high brooding rumination in a trans-diagnostic outpatient sample.

Method: Sample of 200 outpatients with clinical diagnoses of schizophrenia, schizoaffective, bipolar, depression and anxiety disorders was recruited. Machine learning algorithms were used with ninety variables arrangement, including sociodemographic, IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α , CCL11 and BDNF serum levels, psychiatric symptoms and disorders, history of suicide and hospitalizations, functionality, medication use and other clinical conditions.

Results: The best model selected with recursive feature elimination with a linear support vector machine algorithm included the following variables: worry, generalized anxiety symptoms, severity of illness, socioeconomic status, depressive symptoms, and current diagnosis of panic disorder. Linear support vector machine differentiated subjects with high brooding from those ones with low with good confiability (AUC of 0.825, sensitivity of 75.2%, specificity of 70.6%).

Conclusions: Brooding has been recently associated with poor prognosis in mental health. This study suggest that either rumination in general or brooding seem to be associated with a maladaptive coping style associated with worry, distress symptoms, socio economic status and severity of illness. We were not able to differ the negative effects of reflexive rumination from brooding in this transdiagnostic approach. There was no differential effect of diagnosis on brooding, except for panic disorder, suggesting that rumination may be a good candidate for clinical and biological transdiagnostic approach.

Keywords: machine learning algorithms, rumination, brooding, worry, transdiagnostic, anxiety, bipolar, schizophrenia, depression

Introduction

The Research Domain Criteria initiative, postulated by the National Institute of Mental Health, recently proposed research based on the investigation of many variables (*e.g.* genes, molecules, cells, neural circuits, physiology) of the constructs related to the main aspects of motivation, cognition and social behavior (1,2). Since the publication of this strategic plan, many researchers are investigating transdiagnostic symptoms as dimensional variables co-responsible for the high comorbidity of the mental diagnoses. Cognitive-emotional regulation factors, such as rumination and worry, stand out (3).

Response Styles Theory is the most widely applied theoretical approach to study rumination. Its theoretical framework argue that rumination involves repetitive and self-focused thinking which are not necessarily engaged in solving the problems that initially gave rise the phenomenon (4), categorized as maladaptive, namely brooding (5). In contrast, another domain of rumination named reflective pondering, has been often correlated with a coping strategy, in which a reflexive thinking about past events and about its associated feelings would evolve to a kind of 'distancing' from that followed by active problem-solving (6).

It is noteworthy that at least two other theories of the evolution and function of rumination have been examined. The 'goal conflict theory' argues that rumination is a cognitive response to behavioral failure (failing to achieve identified goals), so that rumination would be an attempt to make sense of frustration (7). The 'intolerance of uncertainty' theory proposes that rumination is a cerebral response to not knowing and the non-control of the uncertain situations of life (8).

At the onset of the RDoC paradigm, rumination had been studied transdiagnostically due to a series of results in several mental disorders, as depression, anxiety disorders and borderline personality disorder (9-11). There is some evidence showing that suicidal ideation is associated with ruminating (12). Initial studies with subjects who experienced stressors, such as natural disasters and mourning, found that those subjects who had ruminated had longer and more severe periods of depressed mood following these events than those who

did not (13). Another study found an association between high rumination and reporting of sexual violence (14). Experimental studies have shown that inducing rumination in the context of a stress situation led to both anxious and depressive mood in adolescents and adults respectively (11). In addition, patients with higher rumination scores in the face of stress situations have longer psychotic episodes and a higher chance of developing depressive disorders (4).

A recent study compared rumination among patients diagnosed with major depression, bipolar disorder, panic disorder with or without agoraphobia, generalized anxiety disorder, and obsessive compulsive disorder (15). The authors found that rumination has lowest level among patients with agoraphobia. Studies of rumination in patients with bipolar disorders observed its presence at all stages, including remission (16-18), and it is a stable symptom among depressive episodes (19). When due to positive affect, rumination is associated with hypomanic states, and when due to negative affects, depressive symptoms (20). Another current study, raised the hypothesis that rumination may explain anxiety in patients with a history of mania and hypomania (21). Gruber et al. (2008) found that rumination and worry were transdiagnostic symptoms between bipolar disorder and insomnia (22). Two prospective studies in adults have found that rumination predicts increases in excessive alcohol consumption and / or symptoms of alcohol abuse over time (23, 24). Also recently, two studies have compared the social cognitive abilities of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls. The researchers found in both studies that patients with schizophrenia ruminate and blame themselves more than the other two groups (25, 26).

Looking neuropsychology studies, we found that rumination has a negative impact on cognitive function in mood disorders, particularly on retrieval autobiographical memory (27), inhibition, cognitive flexibility, problem solving, working memory and negative attribution to attentional bias (28). In addition, rumination is associated with changes in the memory process and with altered activity in the prefrontal area (29).

We also found scarce studies about associations between rumination and neurobiological data. A study of 200 female adolescents and their mothers found in adolescents that the Val/Val genotype of BDNF was associated with greater

rumination and greater onset of childhood depression than the Val/Met genotype, while in mothers with onset depression the Val/Met genotype was associated more with depressive symptoms (30). In addition, in both adolescents and mothers, rumination was a significant mediator of the relationship between Val/Val and Val/Met genotype respectively and depressive symptoms. Woody et al. (2016) verified in 34 healthy female students that reflective pondering predicted a reduction in plasma interleukin-6 (IL-6) values after one hour of the stressful stimulus application (31). They did not show an association between such a stimulus with Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) and C-reactive protein.

It is a great challenge for the biological sciences to study multiple, non-linear and asymmetrically distributed variables at the same time. Given this, computational tools for big data may help to handle such complexity. Machine learning techniques, which includes pattern recognition through use of complex computational algorithms fed by large data sets are able to deal with big data in a high velocity and in a variety of forms (32). These techniques have the potential to create a paradigm shift in prediction and stratification of clinical outcomes (33). Recent studies have reported high prediction accuracies in distinguishing patients with bipolar disorder from healthy individuals with neuroimage (34), neurocognitive data (35-37) and serum biomarkers (38). A recent work also predicted who will attempt suicide among patients with bipolar disorder (39). Therefore, we postulate that machine learning algorithms can be used to recognize patterns of rumination in a trans-diagnostic dataset by using clinical and blood biomarkers variables.

Our aim is to use machine learning algorithms coupled with clinical and blood data to find patterns of rumination independently from diagnosis. In addition, we aim to determine which variables show the strongest association with brooding rumination.

Methods

The institutional Review Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) approved the study. All subjects read and signed the ethical informed

term before any study-related procedures with time for questions. Participants included in the current study were recruited from March of 2015 to June of 2016. This is a cross-sectional study using non-probabilistic sampling.

Participants

From a total of 944 patients invited to participate at the four outpatient psychiatric programs at the HCPA, 200 subjects were recruited. The inclusion criteria were to fulfill DSM-V criteria for Major depressive, Bipolar, Panic, Schizoaffective disorders or schizophrenia and to be able to provide informed consent. The exclusion criteria were substance use disorders (except for cigarette and/or coffee), pregnancy, breastfeeding, neurological illness and inflammatory conditions, like autoimmune diseases and history of acute infections.

Assessments

Subjects were evaluated to assess socio-demographic status using the ABEP form (40). The diagnostic assessment was systematized by application of the Electronic Chart Review Instrument (ECRI) for each participant (41, 42). Three trained psychiatrists used the instrument to confirm or refute the primary DSM-5 diagnosis for each participant. The instrument assures a standardized method to collect information from electronic charts and has the advantage of offering a longitudinal view of each person's psychiatric history. Also, as part of the chart review, age of the first symptoms, suicidal attempts and the number of the psychiatric hospitalizations were assessed. Rumination was assessed using the Ruminative Response Scale (RRS) 10-item revised versions (5, 43, 44). Worry was assessed using the Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) (45, 46). Current dimensional mood and anxiety symptoms, severity of illness and functionality were assessed, respectively, with the Hamilton Depression Rating

Scale (HDRS) (47, 48), the Young Mania Rating Scale (YMRS) (49, 50), the Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) (51, 52, 53), the Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness (CGI-S) (54), and the Short Functioning Test (FAST) (55, 56).

Biochemical Assays

Blood samples were collected by venipuncture from each patient and allowed to clot in blood collection tubes with no additive. Subsequently, whole blood was centrifuged for 10 minutes at 1000 xG and serum was removed, aliquoted and stored at -80 °C until assayed. Quantification of cytokine/chemokine levels, IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α and CCL11 serum levels, were measured by multiplex immunoassays using commercial kits. Milliplex Map Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (HSTCMAG-28SK) was used to measure IL-6, IL-1 β , IL-10 and TNF- α levels and Milliplex Map Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTOMAG-60K) to quantify CCL11 levels, according to the manufacturer's instructions (Millipore, USA). In brief, each diluted standard or quality control was added into the appropriate wells; thus assay buffer and samples were added to the sample wells, magnetic beads were pipetted and the plates were sealed and incubated with agitation on the plate shaker for 16 hours at 4 °C. After that, plates were washed three times followed by the addition of detection antibodies into each well and, after 1-hour incubation with agitation at room temperature, streptavidin conjugated to the fluorescent protein phycoerythrin was added and the plates were incubated for 30 minutes at room temperature. Thereafter, plates were washed to remove the unbound streptavidin-phycoerythrin, sheath fluid was added to all wells and the beads were resuspended on the plate shaker for 5 minutes. The beads (minimum of 50 beads per cytokine/chemokine) were analyzed in the Luminex® 200™ instrument, which monitored the spectral properties of the beads while simultaneously measuring the amount of fluorescence associated with phycoerythrin. Raw data (median fluorescent intensity, MFI) was analyzed using a 5-parameter logistic method to determine concentrations of the analytes (IL-6,

IL-1 β , IL-10, TNF- α and CCL11) in samples and controls (Luminex Xponent software 3.1). Quantification of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels were determined by sandwich-ELISA using monoclonal antibodies specific for BDNF (R&D Systems, USA). Briefly, microtiter plates (96-well flat-bottom) were coated overnight at room temperature with the monoclonal anti-BDNF antibody at 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in phosphate-buffered saline (PBS). Thereafter, plates were washed three times with wash buffer and blocked with PBS containing 5 % nonfat milk powder for 1 hour at room temperature. After washing, plates were incubated overnight at 4 $^{\circ}\text{C}$ with the samples diluted 1:400 in sample diluent (PBS with 1 % bovine serum albumin - BSA) and the standard curve ranged from 15.63 to 1,000 pg/mL of BDNF. Plates were washed and biotinylated anti-BDNF antibody at 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in PBS was added, which was incubated for 2 hours at room temperature. After washing, incubation with streptavidin-peroxidase conjugate (diluted 1:1,000 in sample diluent) for 1 hour at room temperature was performed and subsequently plates were washed again and incubated with the substrate (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) for 20 minutes at room temperature. Finally, the stop solution was added and the amount of BDNF was determined by measuring absorbance at 450 nm. The standard curve demonstrates a direct relation between optical density and BDNF concentration.

Big data approach with machine learning analysis

We used the package caret (version 6.0-73) from R software (57). We selected the caret package due to its automated tuning methods for machine learning algorithms, which enable the selection of the best fit for each model (58). We assumed a classification problem with the 83 clinical and blood biomarkers variables used as input data. The main objective was to train a set of machine learning algorithms to estimate the probability of a subject presents or not brooding rumination given previously unseen sessions' data. We transformed brooding scores into a Z-score and divided patients in two groups: the ones with high brooding (Z-score >0) and with low brooding (Z-score ≤ 0).

First, we performed a recursive feature elimination with a linear support vector machine algorithm and we tuned the algorithm to select 5 to 10 variables from the initial 83 clinical blood biomarkers variables to have a pragmatic model able to be used in clinical practice and to avoid overfitting. Support Vector Machine (SVM) is a 'kernel learning' algorithm that transforms a set of input predictor variables or features into a similarity matrix or kernel through a 'kernel mapping' procedure which is subsequently used in the algorithm training or learning process (59). Second, we used the selected variables to create predictive models with the support vector machine (SVM) algorithm. We also created models with random forest and Artificial Neural Network (ANN) in order to compare the consistence of the selected variables in different machine learning algorithms. Random forest (or decision tree forests) is an ensemble-based method that focuses only on ensembles of decision trees (60). This method was developed by Leo Breiman and Adele Cutler, and combines the base principles of "bagging" with random feature selection to add additional diversity to the decision tree models. The parameters to be adjusted were "mtry" (an optional integer specifying the number of features to randomly select at each split) for this model. An ANN models the relationship between a set of input signals and an output signal using a model derived from our understanding of how a biological brain responds to stimuli from sensory inputs (33). The parameters to be adjusted were "size" and "decay" for this model. Third, we used 10-fold cross-validation as the resampling method and Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) to select the best fit for each model. It is worth mentioning that 10-fold cross-validation has become the industry standard for estimating model performance (60). It randomly divides the data into 10 to completely separate random partitions called folds. For each of the 10 folds (each comprising 10 percent of the total data), a machine learning model is built on the remaining 90 percent of data. The fold's matching 10 percent sample is then used for model evaluation. After the process of training and evaluating the model has occurred for 10 times (with 10 different training/testing combinations), the average performance across all the folds is reported.

Results

Most participants were middle-age females from a low socioeconomic status. A total of 61 patients showed the diagnosis of bipolar disorders, 55 patients schizophrenia, 41 patients anxiety disorders and 43 patients major depressive disorder. Table 1 summarizes the sociodemographic characteristics of the sample. Table 2 shows the clinical and biochemical assessment data.

The best model selected with recursive feature elimination with a linear support vector machine algorithm included the following variables: Penn States Worry Questionnaire total score, Generalized Anxiety Disorder-7 total score, Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness, socio-economic status, Hamilton Depressive Rating Scale total score, current diagnosis of panic disorder. Linear SVM differentiated subjects with high brooding from those ones with low with an AUC of 0.825, sensitivity of 75.2%, specificity of 70.6%. Figure 1 presents the predictors of brooding and their importance in the machine learning model. Besides, it shows the receiver operating characteristic (ROC) curve for the SVM algorithm. Random forest algorithm achieved an AUC of 0.816, sensibility of 76,1% and specificity of 70.7%. Figure 2 present variable importance and ROC curve respectively. The AAN found an AUC of 0.812, sensibility of 76.1% and specificity of 71.7%. Figure 3 present variable importance and ROC curve respectively.

Discussion

Although brooding rumination has been studied as transdiagnostic trait in the last years, this is the first study to group patients with mood, anxiety and psychotic disorders and to examine the association with socio-demographic, clinical and inflammatory markers data with brooding using a machine learning algorithms. All algorithms achieved greater than chance accuracy (>70%) in distinguishing higher ruminators from lowers. Most notably, the area under ROC curve was 0.82. Remarkably, the prediction accuracy, sensitivity and specificity of

the machine learning in identifying ruminators was determined through a robust cross-validation approach. The main outcome of the machine learning algorithm was a probability score able to quantify the risk of a subject being a high brooding ruminator.

The most relevant predictor variables distinguishing high brooding ruminators from lowers included Penn States Worry Questionnaire, Generalized Anxiety Disorder-7, Clinical Global Impression Scale, Severity of Illness, socio-economic status, Hamilton Depressive Rating Scale, and current diagnosis of panic disorder. Previous studies showed that the most of these variables are associated with higher brooding, except socio-economic status and severity of illness. Surprisingly, the results did not confirm association among higher brooding rumination with gender differences and the diagnosis of mood and anxiety disorders, except current panic disorder. In general, higher brooding rumination was associated with symptoms of stress response. In this sense, Michel et al. (2013) proposed that rumination may represent the mechanism by which the relationship between stress exposure and the onset of internalization psychopathology occur, based on the findings that both rumination and traumatic events predict the onset of depression and anxiety, since the brain region activated before a social rejection is the same activated during the self-reflection (13).

In stress situations, it is known that BDNF plays an important role in synaptic plasticity and in hippocampal and prefrontal cortex functioning (61). Furthermore, stress situations, mental disorders and the use of first-line antidepressive/anxiolytic medications change the BDNF serum level. Inflammatory interleukins levels are also altered in stress situations. However, the present results did not find any significant association among these variables and higher brooding.

The present study presented some methodological issues to be mentioned. First, as an initial research with transdiagnostic approach inspired by RDoC initiative, we used the baseline data, which is in fact a cross-sectional sample collection with its known limitation to determine cause-effect; therefore only associations may be identified. In addition, we could not include a healthy subjects comparison group. Further community and longitudinal studies are

needed to properly assess rumination in adults. Despite somewhat limitation in the quality of diagnosis, we preferred to collect the data from the patient's chart in order to perform their diagnosis, considering the good quality of the clinical notes and the usual long term follow-up in our clinics. Over time, many well trained psychiatrists under supervision saw the patients in the referred psychiatric programs and the consistency of the diagnosis was ensured. Lastly, although we measured general psychopathology/disease severity using the CGI-S, we recognize that, unlike the assessment of depressive, anxious and manic symptoms, we did not include a specific measure of psychotic symptoms. We collected if those patients were acutely ill, with active psychosis or not by diagnosis assessment in the last visit, however subsyndromal variations of psychotic symptoms, which may be most important in schizophrenia could not be taken into account and may have influenced the model. Psychotic symptoms should be considered in future studies in order to more clearly assess any association not only between rumination and a diagnosis of schizophrenia, but also between rumination and severity or type of psychotic symptoms.

The results of the present study have important clinical implications. We hypothesize that brooding could be a marker of high anxiety sensitivity and may be an underlying mechanism in exacerbating the level of distress or symptom burden across a range of psychiatric disorder. Then, the results suggest that rumination is a dimensional trait which may be a good candidate to be developed as a RDoC. If replicated in the future, present findings suggest that high levels of brooding would be a detectable and modifiable transdiagnostic trait that could be treated, independent of the primary diagnosis or health problems that led to help-seeking or clinical referral, reducing stress responses to adversity.

Financial Support

Project funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

Acknowledgments

Project funded by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos from HCPA. EMSJ is supported by a doctoral scholarship from CAPES.

Disclosures

All authors declare no conflict of interest.

References

1. NIMH. (2008). The National Institute of Mental Health Strategic Plan for Research. Retrieved September 18, 2017, from <https://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>
2. NIMH. (n.d.). Research Domain Criteria (RDoC). Retrieved September 18, 2017, from <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
3. Kircanski K., Renee J. Thompson, James E. Sorenson, Lindsey Sherdell, & Ian H. Gotlib. (2015). Rumination and Worry in Daily Life: Examining the Naturalistic Validity of Theoretical Constructs. *Clin Psychol Sci.*, 3(6), 926–939.
4. Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 3(5), 400–424. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>
5. Treynor, W., Gonzalez, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2003). Rumination Reconsidered: A Psychometric Analysis. *Cognitive Therapy and Research*, 27(3), 247–259. <https://doi.org/10.1023/A:1023910315561>
6. Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(3), 504–511.
7. Emmons RA, & King LA. (1988). Conflict among personal strivings: immediate and long-term implications for psychological and physical well-being. *J Pers Soc Psychol.*, 54(6), 1040–8.
8. Dugas MJ., Schwartz A., & Francis K. (2004). Intolerance of uncertainty, worry and depression. *Cognitive Therapy and Research.*, 28, 835–842.
9. Watkins, E. R. (2009). Depressive Rumination and Co-Morbidity: Evidence for Brooding as a Transdiagnostic Process. *Journal of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy: RET*, 27(3), 160–175. <https://doi.org/10.1007/s10942-009-0098-9>
10. Yook K, Kim KH, Suh SY, & Lee KS. (2010). Intolerance of uncertainty, worry, and rumination in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.*, 24(6), 623–8. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.04.003>
11. McLaughlin, K. A., & Nolen-Hoeksema, S. (2011). Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 49(3), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.12.006>
12. Miranda, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2007). Brooding and reflection: rumination predicts suicidal ideation at 1-year follow-up in a community sample. *Behaviour Research and Therapy*, 45(12), 3088–3095. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.07.015>
13. Michl, L. C., McLaughlin, K. A., Shepherd, K., & Nolen-Hoeksema, S. (2013). Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: longitudinal evidence in early adolescents and adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 339–352. <https://doi.org/10.1037/a0031994>
14. Conway, M., Csank, P. A., Holm, S. L., & Blake, C. K. (2000). On assessing individual differences in rumination on sadness. *Journal of Personality*

- Assessment*, 75(3), 404–425. https://doi.org/10.1207/S15327752JPA7503_04
15. Kim, S., Yu, B. H., Lee, D. S., & Kim, J.-H. (2012). Ruminative response in clinical patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 136(1–2), e77–e81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.034>
 16. Thomas, J., Knowles, R., Tai, S., & Bentall, R. P. (2007). Response styles to depressed mood in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 100(1–3), 249–252. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.017>
 17. Stange JP, Shapero BG, Jager-Hyman S, Grant DA, Abramson LY, Alloy LB. Behavioral Approach System (BAS)-Relevant Cognitive Styles in Individuals with High vs. Moderate BAS Sensitivity: A Behavioral High-Risk Design. *Cognit Ther Res*. 2013 Feb;37(1):139-49.
 18. Van der Gucht E, Morriss R, Lancaster G, Kinderman P, Bentall RP. Psychological processes in bipolar affective disorder: negative cognitive style and reward processing. *Br J Psychiatry*. 2009 Feb;194(2):146-51.
 19. Perlis RH, Ostacher MJ, Uher R, Nierenberg AA, Casamassima F, Kansky C, et al. Stability of symptoms across major depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Dec;11(8):867-75.
 20. Ghaznavi S, Deckersbach T. Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012;2(1):2.
 21. Contreras J, Hare E, Escamilla M, Raventos H. Principal domains of quantitative anxiety trait in subjects with lifetime history of mania. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1-2):e69-75.
 22. Gruber J, Eidelman P, Harvey AG. Transdiagnostic emotion regulation processes in bipolar disorder and insomnia. *Behav Res Ther*. 2008 Sep; 46(9):1096-100.
 23. Nolen-Hoeksema S, Harrell ZA. Rumination, depression, and alcohol use: Tests of gender differences. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2002;16:391-403.
 24. Nolen-Hoeksema S, Stice E, Wade E, Bohon C. Reciprocal relations between rumination and bulimic, substance abuse, and depressive symptoms in female adolescents. *J Abnorm Psychol*. 2007 Feb;116(1): 198-207.
 25. Rowland JE, Hamilton MK, Vella N, Lino BJ, Mitchell PB, Green MJ. Adaptive Associations between Social Cognition and Emotion Regulation are Absent in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Front Psychol*. 2013;3:607.
 26. Rowland JE, Hamilton MK, Lino BJ, Ly P, Denny K, Hwang EJ, et al. Cognitive regulation of negative affect in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013 Jun 30;208(1):21-8.
 27. Schneider, S., & Brassens, S. (2016). Brooding Is Related to Neural Alterations during Autobiographical Memory Retrieval in Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 219. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00219>
 28. disorders: clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychol Rev*. 2011 Dec;21(4):337-59.
 29. Hertel PT. Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol*. 1998 Feb;107(1):166-72.
 30. Hilt, L. M., Sander, L. C., Nolen-Hoeksema, S., & Simen, A. A. (2007). The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression

- differently in young adolescent girls and their mothers. *Neuroscience Letters*, 429(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.053>
31. Woody A., Figueroa WS, Benencia F, & Zoccola PM. (2016). Trait reflection predicts interleukin-6 response to a social-evaluative stressor. *Brain Behav Immun.*, 52, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.011>
 32. Passos IC., Mwangi B, & Kapczinski F. (2016). Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *Lancet Psychiatry*, 3(1), 13–15. [https://doi.org/doi:10.1016/S2215-0366\(15\)00549-0](https://doi.org/doi:10.1016/S2215-0366(15)00549-0).
 33. Librenza-Garcia D, Kotzian JB, Yang J, Mwangi B, Cao B, Lima LNP, ... Passos IC. (2017). The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.004>
 34. Mwangi B, Wu MJ, Cao B, Passos IC, Lavagnino L, Keser Z, ... Soares JC. (2016). Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical bio- markers. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.01.001>
 35. Wu MJ, Passos IC, Bauer IE, Lavagnino L, Cao B, Zunta-Soares GB, ... Soares JC. (2016). Individualized identification of euthymic bipolar disorder using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and machine learning. *Journal of Affective Disorders*, 192, 219–225. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.053>
 36. Wu MJ, Mwangi B, Bauer IE, Passos IC, Sanches M, Zunta-Soares GB, ... Soares JC. (2016). Identification and individualized prediction of clinical phenotypes in bipolar disorders using neurocognitive data, neuroimaging scans and machine learning. *NeuroImage*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.016>
 37. Wu MJ, Mwangi, B., Passos, I. C., Bauer, I. E., Cao, B., Frazier, T. W., ... Soares, J. C. (2017). Prediction of vulnerability to bipolar disorder using multivariate neurocognitive patterns: a pilot study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0101-9>
 38. Pinto JV, Passos IC, Gomes F, Reckziegel R, Kapczinski F, Mwangi B, & Kauer-Sant'Anna M. (2017). Peripheral biomarker signatures of bipolar disorder and schizophrenia: A machine learning approach. <https://doi.org/doi:10.1016/j.schres.2017.01.018>
 39. Passos IC, Mwangi B, Cao B, Hamilton JE, Wu MJ, Zhang XY, ... Soares JC. (2016). Identifying a clinical signature of suicidality among patients with mood disorders: a pilot study using a machine learning approach. *Journal of Affective Disorders*, 193, 109–116. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.jad.2015.12.066>
 40. Kamakura WA., & Mazzon JA. (2013). Socio economic status in a emerging economy. *Int. Journal of Research in Marketing*, 30, 4–18.
 41. Salum GA, Silveira ÉdeMJr, Sperotto D, & Kauer-Sant'Anna M. (2014). *Electronic Chart Review Instrument (ECRI)*.
 42. Silveira ÉdeMJr, Scott J, Mendes LST, Knackfuss ACU, Gerchmann L, Fijtmann A, ... Kauer-Sant'Anna M. (n.d.). Trans-diagnostic assessment of Rumination: construct and external validity of 10-item Ruminative Response Scale in Psychotic, Bipolar, Major Depressive and Anxiety Disorders. *Assessment [Submitted]*.

43. Arney, M. F., Fresco, D. M., Moore, M. T., Mennin, D. S., Turk, C. L., Heimberg, R. G., ... Alloy, L. B. (2009). Brooding and pondering: isolating the active ingredients of depressive rumination with exploratory factor analysis and structural equation modeling. *Assessment*, *16*(4), 315–327. <https://doi.org/10.1177/1073191109340388>
44. Knowles, R., Tai, S., Christensen, I., & Bentall, R. (2005). Coping with depression and vulnerability to mania: a factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. *The British Journal of Clinical Psychology*, *44*(Pt 1), 99–112. <https://doi.org/10.1348/014466504X20062>
45. Brown, T. A. (n.d.). Confirmatory factor analysis of the Penn State Worry Questionnaire: Multiple factors or method effects? - PubMed - NCBI. Retrieved from [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(timothy%20a.%20brown%5BAuthor%5D\)%20AND%20pswq](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=(timothy%20a.%20brown%5BAuthor%5D)%20AND%20pswq)
46. Meyer, T., Miller, M., Metzger, R., & Borkovec, T. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther.*, *28*(6), 487–495.
47. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62.
48. Freire, M. Á., Figueiredo, V. L. M. de, Gomide, A., Jansen, K., Silva, R. A. da, Magalhães, P. V. da S., & Kapczinski, F. P. (2014). Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *63*(4), 281–289. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000036>
49. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;*133*:429-35.
50. Vilela J a. A, Crippa J a. S, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;*14*:29–39.
51. Löwe, B., Decker, O., Müller, S., Brähler, E., Schellberg, D., Herzog, W., & Herzberg, P. Y. (2008). Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Medical Care*, *46*(3), 266–274. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318160d093>
52. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 2006;*166*:1092-1097).
53. Moreno AL, DeSouza DA, Souza AMFLP, Manfro GG, Salum GA, Koller SH, ... Crippa JAS. (2016). Factor structure, reliability, and item parameters of the Brazilian-Portuguese Version of the GAD-7 Questionnaire. *Trends in Psychology*, *24*(1), 367–376. doi: 10.9788/TP2016.1-25
54. Guy W. 2000. Clinical global impressions (CGI) scale. In *Handbook of Psychiatric Measures*, Rush AJ (ed). American Psychiatric Association: Washington, DC; 100–102).
55. Castillo C, Macrini L, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Psychometric properties and latent structure of the Portuguese version of the Penn State Worry Questionnaire. *The Spanish Journal of Psychology*, 2010;*13*(1):431–43)
56. Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical*

- Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
57. R Core Team (2015). (Version 3.2.3). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
 58. Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *J Stat Softw.* 2008;28(5):1-26. doi:10.18637/jss.v028.i05.
 59. Vapnik VN. (1998). *Wiley Statistical Learning Theory*. Wiley;p. 768.
 60. Lantz B. (2015). *Machine Learning with R* (Second Edition). Cambridge: Cambridge University Press.
 61. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9 Suppl 1:128-35.

Table 1 - Descriptive characteristics of study subjects (n=200)

	N (%) or mean \pm SD
Age	44.14 \pm 12.8
Male	75 (37.5)
SES	
A	15 (7.5)
B	79 (39.5)
C	100 (50.0)
D	6 (3.0)
Suicidal attempts	0.91 \pm 1.48
Psychiatric hospitalizations	2.1 \pm 2.70
Age of symptoms onset	27.44 \pm 13.64
Psychiatric diagnosis	
Specific Phobia	7 (3.5)
Social Phobia	13 (6.5)
Panic	33 (16.5)
Agoraphobia	24 (12.0)
GAD	36 (18.0)
OCD	21 (10.5)
PTSD	21 (10.5)
Unipolar depression	96 (48.0)
Bipolar I	62 (31.0)
Bipolar II	18 (9.0)
ADHD	4 (2.0)
Schizophrenia	45 (22.5)
Schizoaffective	12 (6.0)

GAD, GENERALIZED ANXIETY DISORDER; OCD, OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER; PTSD, POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER; ADHD, ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER; SES, SOCIO ECONOMIC STRATA; A, \$3.420; B, \$ 965 - \$1859; C, \$395 - \$577; D, \$277.

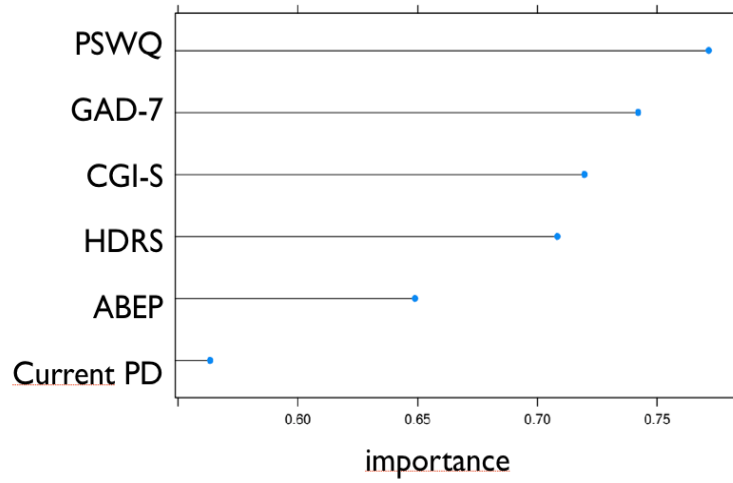
Table 2 - Clinical and biochemical characteristics of the sample.

	mean \pm SD or median [IQR]
Brooding	12.05 \pm 3.87
Reflective	10.71 \pm 3.40
PSWQ	55.04 \pm 13.53
HDRS	9.50 \pm 6.49
YMRS	1 [0 - 2]
GAD-7	16.19 \pm 6.33
CGI-S	3.62 \pm 1.20
FAST	29.04 \pm 15.51
BDNF	62.69 \pm 19.80
TNF- α	6.57 \pm 2.35
IL-6	2.07 [1.22 - 3.11]
IL-10	9.70 [3.23 - 17.78]
IL-1 β	1.34 [0.67- 2.07]
CCL-11	167.52 \pm 93.4

PSWQ, PENN STATES WORRY QUESTIONNAIRE; HDRS, HAMILTON DEPRESSIVE RATING SCALE; YMRS, YOUNG MANIA RATING SCALE; GAD-7, GENERALIZED ANXIETY DISORDER SCALE; CGI-S, CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SEVERITY OF ILLNESS; FAST, SHORT FUNCTIONING SCALE; BDNF, BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR; TNF-A, TUMORAL NECROSIS FACTOR ALPHA; IIL-6, IL-10, IL1 B AND CCL-11, CYTOKINE/CHEMOKINE. IQR, INTERQUARTIL RANGE.

Figure 1. Predictors of brooding and their importance (a) and receiver operating characteristic (ROC) curve (b) in the Linear Support Vector Machine Learning model.

a)



b)

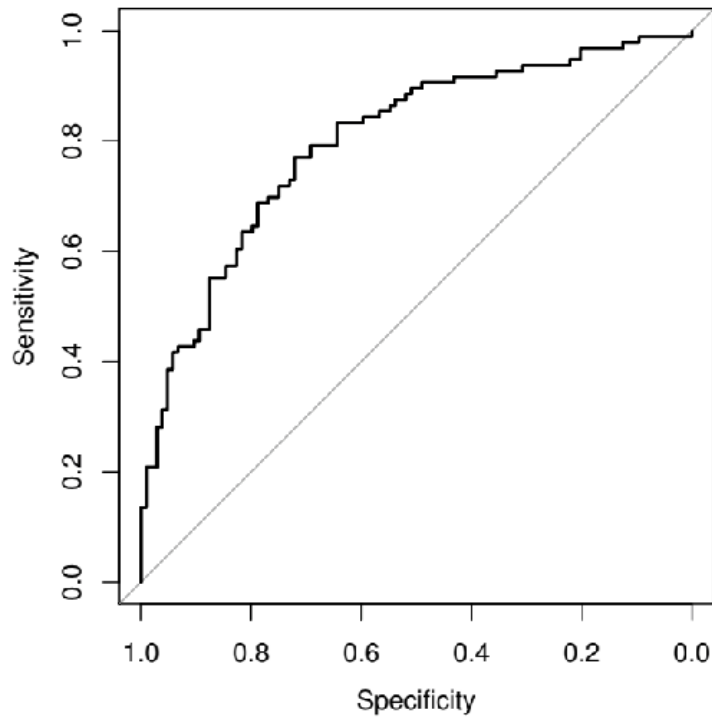
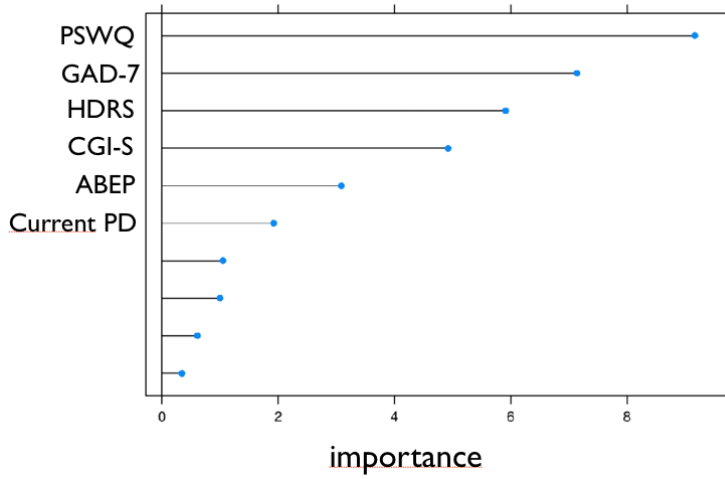


Figure 2. Variable importance (a) and ROC curve (b) for Random Forest Algorithm.

a)



b)

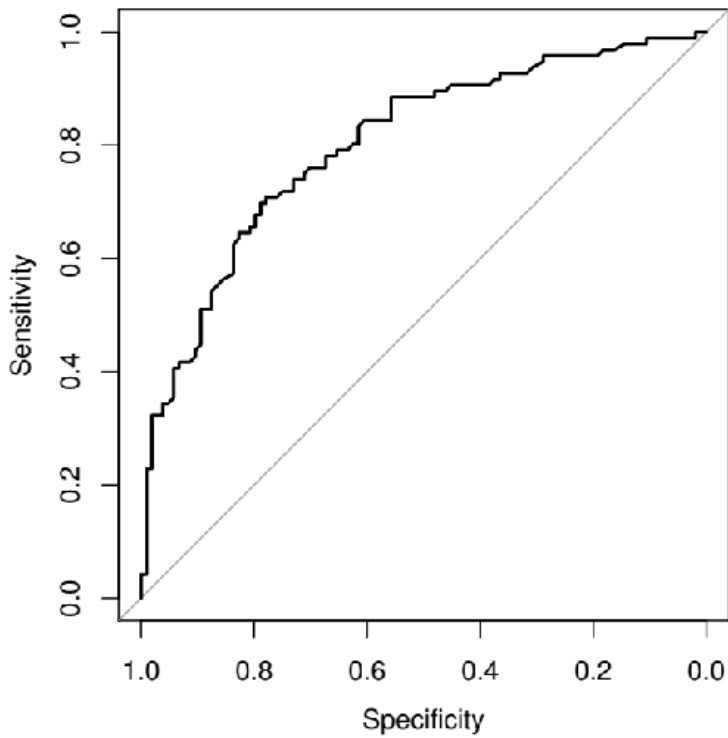
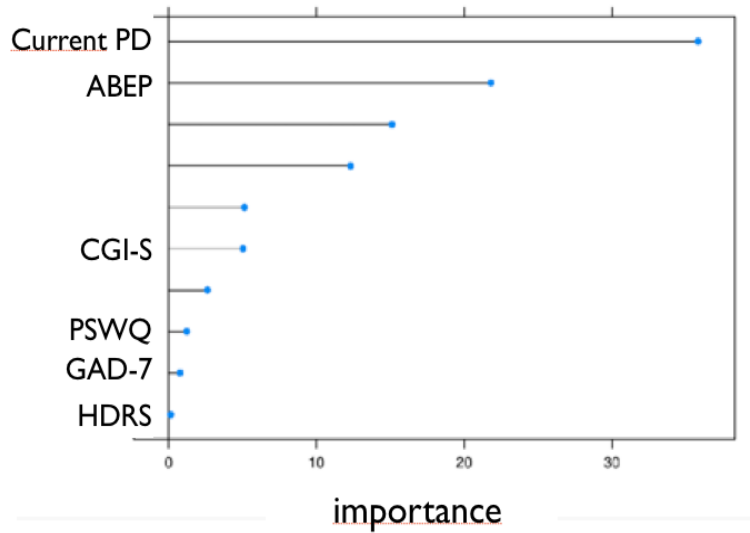
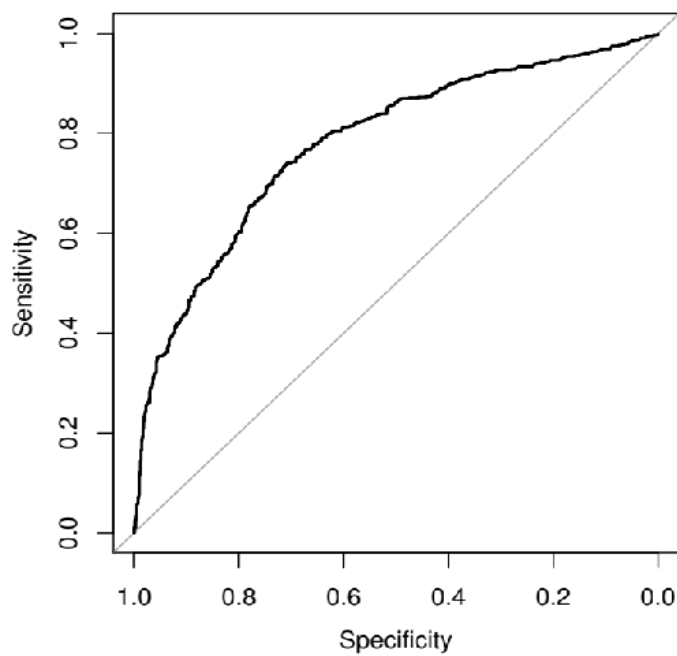


Figure 3. Variable importance (a) and ROC curve (b) using Artificial Neural Networks.

a)



b)



5. DISCUSSÃO

5.1 Achados

Os resultados obtidos colaboram para formar um manancial de evidências a respeito da ruminação como sintoma dimensional transdiagnóstico marcador de resposta ao estresse.

No primeiro artigo, identificou-se que a ruminação está presente em todas as fases do transtorno bipolar. Ainda, encontrou-se que ela é um sintoma estável, e, apesar de ser independente do estado de humor, tem uma relação estreita com ele.

No segundo artigo, verificou-se que a RRS apresentou boa confiabilidade e confirmou a presença de dois fatores correlacionados, ruminação tóxica (*brooding*) e ponderação reflexiva, como o melhor modelo de estrutura fatorial. Ambos os fatores foram altamente correlacionados entre si e apresentaram similaridade nas correlações com as medidas clínicas, considerando-se portanto a RRS como uma medida de ruminação com validade externa transdiagnóstica. Além disso, as mulheres apresentaram maiores escores de ruminação do que os homens. Também, evidenciou-se que a ruminação estava presente em todos os transtornos mentais, tendo os menores escores nos pacientes portadores de esquizofrenia em comparação com os portadores de transtornos de depressão maior, bipolaridade e ansiedade.

No terceiro artigo, ainda não submetido para publicação, nós levantamos a hipótese de que a ruminação tóxica (*brooding*) pode ser um marcador de sensibilidade à ansiedade. Estes achados obtiveram parâmetros robusto, com boa sensibilidade e especificidade. Surpreendentemente, maior ruminação foi independente do sexo, da idade e de variáveis bioquímicas e clínicas, como doenças cardiovasculares e metabólicas, sendo apenas associada ao diagnóstico atual de transtorno de pânico. Em parte, foi inesperado não confirmar que os diagnósticos de depressão e ansiedade generalizada levassem a mais ruminação, apenas seus sintomas. E também foi um achado contraditório

ao encontrado no artigo 2 não confirmar que o sexo feminino está mais associado a ruminação. Contudo, o uso de novas técnicas de análise de dados, como *machine learning* utilizada neste artigo, permitiram olhar por um vértice diferente. Assim, supomos que estes achados devem-se a avaliação concomitante de múltiplas variáveis assimétricas e não-lineares. Com efeito, estas evidências ampliaram o conhecimento de que a ruminação é um traço dimensional. Portanto, os resultados sugerem que a ruminação é um bom candidato a continuar sendo pesquisado como um *research domain criteria*.

Se replicados no futuro, os presentes achados sugerem que altos níveis de ruminação tóxica é um traço detectável e tratável da resposta ao estresse, à adversidade, independentemente do diagnóstico primário ou problemas de saúde associados.

5.2 Limitações

Os três estudos apresentados nesta tese apresentam algumas limitações metodológicas que merecem discussão. O artigo 1 considerou na sua revisão sistemática apenas pacientes com diagnóstico de transtornos bipolares para sugerir a abordagem transdiagnóstica da ruminação. Os artigos 2 e 3 usaram amostragem transversal, o que não permite análises de causa e efeito, apenas permite encontrar associações. Também não foram incluídos indivíduos saudáveis como grupo de comparação. A avaliação diagnóstica foi realizada a partir das notas dos prontuários eletrônicos dos pacientes, sistematizadas pela aplicação de um instrumento criado pela equipe, mas ainda não publicado. Apesar da perda na qualidade do diagnóstico comparado ao diagnóstico realizado por entrevista clínica por médico treinado em usar instrumentos validados, consideramos a boa qualidade das notas dos prontuários. Ao longo do tempo, muitos psiquiatras atenderam os pacientes nos programas psiquiátricos do HCPA. Portanto, eles receberam avaliações diagnósticas contínuas com supervisão dos psiquiatras seniores. Por último, embora tenhamos medido a psicopatologia geral ou gravidade da doença mental usando o CGI-S,

reconhecemos que, ao contrário da avaliação de sintomas depressivos, ansiosos e maníacos, não incluímos uma medida específica de sintomas psicóticos. Este último deve ser considerado em estudos futuros, a fim de avaliar mais claramente qualquer associação não apenas entre ruminação e diagnóstico de esquizofrenia, mas também entre ruminação e gravidade ou tipo de sintomas psicóticos.

5.3 Outros desfechos relevantes

Esta tese dedicou-se a iniciar a avaliação transdiagnóstica da ruminação, primeiro validando sua medida como um traço dimensional de doença mental. Como resultado, temos armazenadas adequadamente inúmeras amostras de soro e sangue total dos pacientes e um banco de dados com aproximadamente 600 variáveis sócio-demográficas, clínicas e biológicas que gerarão resultados futuramente. Além disso, estabelecemos uma parceria com o grupo de pesquisa do Programa de Transtorno de Identidade de Gênero do HCPA para expandir os estudos da ruminação, ampliando sua validade externa. E também é importante frisar que a elaboração e execução deste projeto foi realizada em parceria com o grupo de pesquisa de Afetos Negativos e Processos Sociais do HCPA, que por sua vez focou seus resultados na pesquisa transdiagnóstica da irritabilidade. Para tanto, desenvolveram dois instrumentos diagnósticos, um para o paciente (autoaplicável) e outro de avaliação através de entrevista psiquiátrica. Por fim, desenvolvemos o instrumento *Electronic Chart Review Instrument* para diagnóstico psiquiátrico através da sistematização da coleta de dados do prontuário eletrônico, que submeteremos para publicação em breve.

5.4 Perspectivas futuras

A partir dos dados descritos na literatura e dos presentes resultados, consideramos a ruminação como um traço dimensional passível de mais pesquisas dentro do modelo RDoC (ver a Figura 4). Neste sentido, os resultados desta tese contribuem para ampliar a discussão sobre diagnóstico psiquiátrico, agregando evidências para aprimorar as definições de limites e sobreposições diagnósticas entre as doenças mentais em que a ruminação ocorre. Por fim, conhecer melhor os mecanismos bioquímicos e clínicos envolvidos na ruminação poderá contribuir para o desenvolvimento de futuros tratamentos para este sintoma.

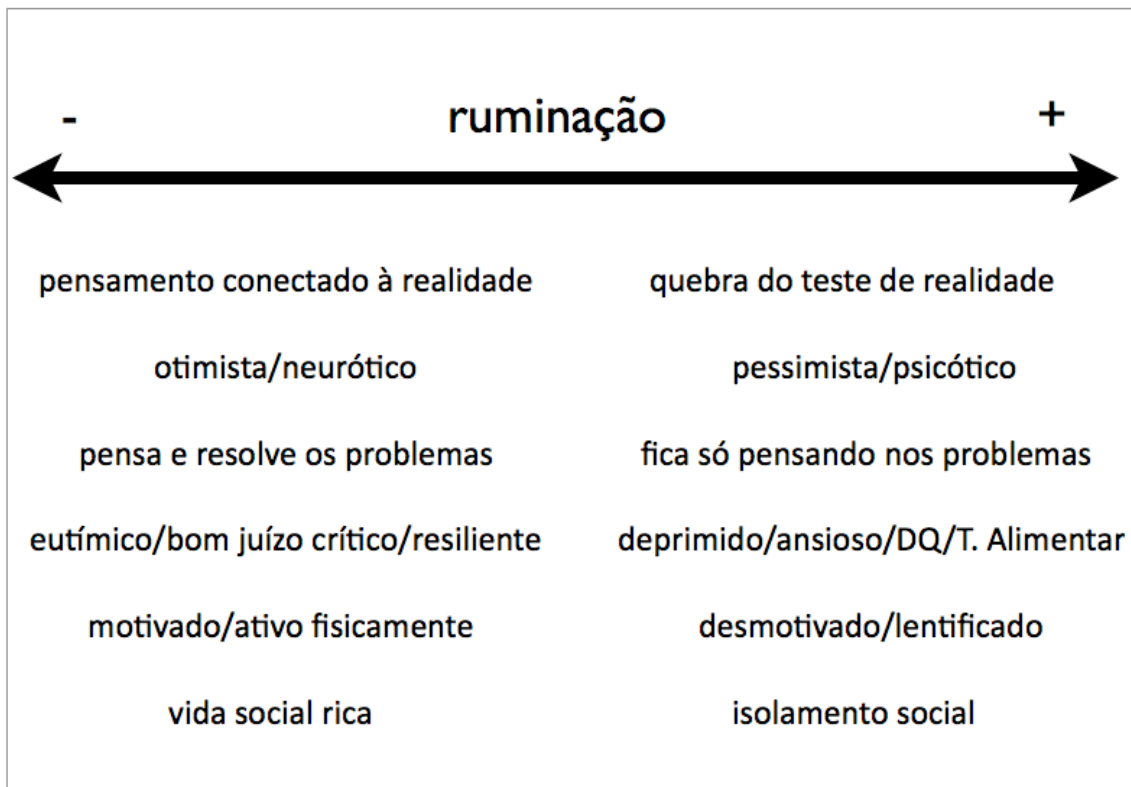


Figura 4. Ruminação como um traço dimensional.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou a validade de constructo e externa da ruminação e as variáveis associadas a sua maior presença em uma perspectiva dimensional e transdiagnóstica, uma abordagem científica recente dentro da história da Psiquiatria. Apesar de ter produzido evidências a respeito dos desfechos que se propôs a estudar, mais pesquisas são necessárias para ampliar a confiabilidade deste modelo dimensional de pesquisa. Cabe ressaltar que serão bem vindas novas pesquisas sobre ruminação e também sobre outras regulações emocionais, tanto com metodologia transversal quanto longitudinal, e de associação com variáveis biológicas e clínicas em outras culturas e transtornos mentais.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foucault, Michel. História da loucura na idade clássica, 1972. Editora Perspectiva; 1978. Tradução: José Teixeira Coelho Netto.
2. Botega, Neury José. Psiquiatria no hospital geral: histórico e tendências. In: *Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência*. Porto Alegre: Artmed; 2006, p.17.
3. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD), 10th Edition. 2007 [citado 18 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
4. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V) 5th Edition. 2013 [citado 18 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm>
5. Insel, T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748–51.
6. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012 Mar; 14(1):29-37.
7. NIMH. The National Institute of Mental Health Strategic Plan for Research [Internet]. 2008 [citado 18 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/index.shtml>
8. NIMH. Research Domain Criteria (RDoC) [Internet] 2008. [citado 18 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
9. Kircanski K., Renee J. Thompson, James E. Sorenson, Lindsey Sherdell, Ian H. Gotlib. Rumination and Worry in Daily Life: Examining the Naturalistic Validity of Theoretical Constructs. *Clin Psychol Sci*. 2015;3(6):926–39.
10. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspectives on psychological sciences*. 2008;3(5):400-24.
11. Woody A., Figueroa WS, Benencia F, Zoccola PM. Trait reflection predicts interleukin-6 response to a social-evaluative stressor. *Brain Behav Immun*. 2016;52:27–31.
12. Hertel PT. Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol*. 1998 Feb;107(1):166-72.

13. Owens, M., Gibb, B.E. Brooding rumination and attentional biases in currently non-depressed individuals: an eye-tracking study. *Cogn Emot.* 2017;31(5): 1062–9.
14. Jones, S.R., Fernyhough, C. Rumination, reflection, intrusive thoughts, and hallucination-proneness: towards a new model. *Behav Res Ther.* 2009;47(1):54–9.
15. Emmons RA, King LA. Conflict among personal strivings: immediate and long-term implications for psychological and physical well-being. *J Pers Soc Psychol.* 1988;54(6):1040–8.
16. Dugas MJ., Schwartz A., Francis K. Intolerance of uncertainty, worry and depression. *Cognitive Therapy and Research*, 2004, 28: 835-842.
17. Einstein, D.A. Extension of the Transdiagnostic Model to Focus on Intolerance of Uncertainty: A Review of the Literature and Implications for Treatment. *Clin Psychol (New York)*. 2014;21(3):280–200.
18. Yook K, Kim KH, Suh SY, Lee KS. Intolerance of uncertainty, worry, and rumination in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2010;24(6):623–8
19. Nolen-Hoeksema, Susan. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology.* 1991;100(4):569–82.
20. Ghaznavi S, Deckersbach T. Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012;2(1):2.
21. Nolen-Hoeksema, Susan. Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull.* 1987;101(2):259–82.
22. Nolen-Hoeksema & S., Morrow, J. A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: The 1989 Loma Prieta earthquake. *Journal of Personality and Social Psychology.* 1991;61(1):115–21.
23. Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: a psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research*, 2003, 27 (3): 247-259.
24. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/ depressive symptoms. *J Abnorm Psychol.* 2000;109(3):504–11.
25. Thomas, J., & Bentall, R. P. (2002). Hypomanic traits and response styles to depression. *The British Journal of Clinical Psychology*, 41(Pt 3), 309–313.
26. Knowles R, Tai S, Christensen I, Bentall R. Coping with depression and vulnerability to mania: a factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. *Br J Clin Psychol*, 2005; 44(Pt 1):99–112.

27. Roberts JE, Gilboa E, Gotlib IH. Ruminative Response Style and Vulnerability to Episodes of Dysphoria: Gender, Neuroticism, and Episode Duration. *Cognitive Therapy and Research*. 1998;22(4):401–23.
28. Conway M, Csank PA, Holm SL, Blake CK. On assessing individual differences in rumination on sadness. *J Pers Assess*. 2000;75(3):404–25.
29. Kasch KL, Klein DN, Lara ME. A construct validation study of the Response Styles Questionnaire Rumination Scale in participants with a recent-onset major depressive episode. *Psychol Assessment*. 2001;13(3):375–83.
30. Segerstrom SC, Tsao JCI, Alden LE, Craske MG. Worry and Rumination: Repetitive Thought as a Concomitant and Predictor of Negative Mood. *Cognitive Therapy and Research*. 2000;24(6):671–88.
31. Cox BJ, Enns MW, Taylor S. The Effect of Rumination as a Mediator of Elevated Anxiety Sensitivity in Major Depression. *Cognitive Therapy and Research*. 2001;25(5):525–34.
32. Butler LD, Nolen-Hoeksema S. Gender differences in responses to depressed mood in a college sample. *Sex Roles*. 1994;30(5–6):331–46.
33. Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C. Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1999;77(5):1061–72.
34. Arney MF, Fresco DM, Moore MT, Mennin DS, Turk CL, Heimberg RG, et al. Brooding and pondering: isolating the active ingredients of depressive rumination with exploratory factor analysis and structural equation modeling. *Assessment*. 2009;16(4):315–27.
35. Feldman GC, Joormann J, & Johnson SL. (2008). Responses to positive affect: a self-report measure of rumination and dampening. *Cognitive Theory and Research*, 32, 507–525. <https://doi.org/10.1007/s10608-006-9083-0>
36. Olofsson ME., Boersma K., Engh J., & Wurm M. (2014). A psychometric evaluation of the Swedish version of the Responses to Positive Affect questionnaire. – PubMed – NCBI. *Nord J Psychiatry*, 68(8), 588–593. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.898792>
37. Garnefski N, Kraaij V, & Spinhoven P. (2001). Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences*, 30, 1311–1327.
38. Wolkenstein L., Zwick JC, Hautzinger M, & Joormann J. (2014). Cognitive emotion regulation in euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.*, 160, 92–97. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jad.2013.12.022>.
39. Fletcher K, Parker GB, Manicavasagar V. Coping profiles in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2013;54;1177-84.

40. Rowland JE, Hamilton MK, Vella N, Lino BJ, Mitchell PB, Green MJ. Adaptive Associations between Social Cognition and Emotion Regulation are Absent in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Front Psychol.* 2013;3:607.
41. Green MJ, Lino BJ, Hwang EJ, Sparks A, James C, Mitchell PB. Cognitive regulation of emotion in bipolar I disorder and unaffected biological relatives. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Oct;124(4):307-16.
42. Perlis RH, Ostacher MJ, Uher R, Nierenberg AA, Casamassima F, Kansky C, et al. Stability of symptoms across major depressive episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 Dec;11(8):867-75.
43. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1960;23:56-62.
44. Lyubomirsky S, Caldwell ND, Nolen-Hoeksema S. Effects of ruminative and distracting responses to depressed mood on retrieval of autobiographical memories. *J Pers Soc Psychol.* 1998 Jul;75(1):166–77.
45. Michl LC, McLaughlin KA, Shepherd K, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: Longitudinal evidence in early adolescents and adults. *J Abnorm Psychol.* 2013 May;122(2):339-52.
46. Conway M, Mendelson M, Giannopoulos C, Csank PA, Holm SL. Childhood and adult sexual abuse, rumination on sadness, and dysphoria. *Child Abuse Negl.* 2004 Apr;28(4):393-410.
47. Ciesla JA, Reilly LC, Dickson KS, Emanuel AS, Updegraff JA. Dispositional mindfulness moderates the effects of stress among adolescents: rumination as a mediator. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2012;41(6): 760-70.
48. McLaughlin KA, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behav Res Ther.* 2011 Mar;49(3):186-93.
49. Gruber J, Eidelman P, Johnson SL, Smith B, Harvey AG. Hooked on a feeling: rumination about positive and negative emotion in inter-episode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol.* 2011 Nov;120(4):956-61.
50. Bentall RP, Myin-Germeys I, Smith A, Knowles R, Jones SH, Smith T, et al. Hypomanic personality, stability of self-esteem and response styles to negative mood. *Clin Psychol Psychother.* Sep-Oct;18(5):397-410.
51. Watkins ER. Depressive Rumination and Co-Morbidity: Evidence for Brooding as a Transdiagnostic Process. *J Ration Emot Cogn Behav Ther.* 2009 Sep; 27(3):160-75.
52. Kim S, Yu BH, Lee DS, Kim JH. Ruminative response in clinical patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2012 Jan;136(1-2):e77-81.

53. Contreras J, Hare E, Escamilla M, Raventos H. Principal domains of quantitative anxiety trait in subjects with lifetime history of mania. *J Affect Disord.* 2012 Jan;136(1-2):e69-75.
54. Stange JP, Shapero BG, Jager-Hyman S, Grant DA, Abramson LY, Alloy LB. Behavioral Approach System (BAS)-Relevant Cognitive Styles in Individuals with High vs. Moderate BAS Sensitivity: A Behavioral High-Risk Design. *Cognit Ther Res.* 2013 Feb;37(1):139-49.
55. Thomas J, Knowles R, Tai S, Bentall RP. Response styles to depressed mood in bipolar affective disorder. *J Affect Disord.* 2007 Jun;100(1-3):249-52.
56. Van der Gucht E, Morriss R, Lancaster G, Kinderman P, Bentall RP. Psychological processes in bipolar affective disorder: negative cognitive style and reward processing. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb;194(2):146-51.
57. Johnson SL, McKenzie G, McMurrich S. Ruminative Responses to Negative and Positive Affect Among Students Diagnosed with Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Cognit Ther Res.* 2008 Oct 1;32(5):702-13.
58. Ghaznavi S, Deckersbach T. Rumination in bipolar disorder: evidence for an unquiet mind. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2012;2:2.
59. Bentall RP, Myin-Germeys I, Smith A, Knowles R, Jones SH, Smith T, et al. Hypomanic personality, stability of self-esteem and response styles to negative mood. *Clin Psychol Psychother.* 2011 Sep-Oct;18(5):397-410.
60. Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, et al. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007 Jan;97(1-3):91-9.
61. Liu X, Gentzler AL, George CJ, Kovacs M. Responses to depressed mood and suicide attempt in young adults with a history of childhood-onset mood disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009 May;70(5):644-52.
62. Pavlickova H, Varese F, Smith A, Myin-Germeys I, Turnbull OH, Emsley R, et al. The dynamics of mood and coping in bipolar disorder: longitudinal investigations of the inter-relationship between affect, self-esteem and response styles. *PLoS One.* 2013;8(4):e62514.
63. Dempsey RC, Gooding PA, Jones SH. Positive and negative cognitive style correlates of the vulnerability to hypomania. *J Clin Psychol.* 2011 Jul;67(7): 673-90.
64. Mason L, O'Sullivan N, Blackburn M, Bentall R, El-Deredy W. I want it now! Neural correlates of hypersensitivity to immediate reward in hypomania. *Biol Psychiatry.* 2012 Mar 15;71(6):530-7.

65. Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug;33(9):2217-27.
66. O'Sullivan N, Szczepanowski R, El-Deredy W, Mason L, Bentall RP. fMRI evidence of a relationship between hypomania and both increased goal-sensitivity and positive outcome-expectancy bias. *Neuropsychologia*. 2011 Aug;49(10):2825-35.
67. Nolen-Hoeksema S, Harrell ZA. Rumination, depression, and alcohol use: Tests of gender differences. *Journal of Cognitive Psychotherapy*. 2002;16:391-403.
68. Nolen-Hoeksema S, Stice E, Wade E, Bohon C. Reciprocal relations between rumination and bulimic, substance abuse, and depressive symptoms in female adolescents. *J Abnorm Psychol*. 2007 Feb;116(1):198-207.
69. Gruber J, Eidelman P, Harvey AG. Transdiagnostic emotion regulation processes in bipolar disorder and insomnia. *Behav Res Ther*. 2008 Sep;46(9):1096-100.
70. Rowland JE, Hamilton MK, Lino BJ, Ly P, Denny K, Hwang EJ, et al. Cognitive regulation of negative affect in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2013 Jun 30;208(1):21-8.
71. Beblo T, Sinnamon G, Baune BT. Specifying the neuropsychology of affective disorders: clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychol Rev*. 2011 Dec;21(4):337-59.
72. McLaughlin KA, Nolen-Hoeksema S. Interpersonal stress generation as a mechanism linking rumination to internalizing symptoms in early adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2013;41(5):584-97.
73. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, Kozak MJ, Garvey MA, Heinssen RK, et al. Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2010 Nov;119(4):631-9.
74. Schneider S, Brassens S. Brooding Is Related to Neural Alterations during Autobiographical Memory Retrieval in Aging. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:219.
75. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126.
76. Fletcher K, Parker GB, Manicavasagar V. Coping profiles in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2013 Jun 26.
77. Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, et al. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9 Suppl 1:128-35.

78. Hilt LM, Sander LC, Nolen-Hoeksema S, Simen AA. The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neurosci Lett*. 2007 Dec 11;429(1):12-6.
79. Kamakura WA, Mazzon JA. Socio economic status and consumption in an emerging economy. *Int Journal of Research in Marketing*, 30 (2013):4-18. ABEP: Critérios de classificação econômica Brasil, 2015. <http://www.abep.org>. Dados com base no levantamento sócio-econômico 2011, IBOPE.
80. Meyer T, Miller M, Metzger R, Borkovec T. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):487–95.
81. Brown, Timothy A. Confirmatory factor analysis of the Penn State Worry Questionnaire: Multiple factors or method effects? *Behav Res Ther*. 2003 Dec;41(12):1411-1426.
82. Castillo C, Macrini L, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Psychometric properties and latent structure of the Portuguese version of the Penn State Worry Questionnaire. *The Spanish Journal of Psychology*, 2010;13(1):431–43)
83. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2007;3:5.
84. Guy W. 2000. Clinical global impressions (CGI) scale. In *Handbook of Psychiatric Measures*, Rush AJ (ed). American Psychiatric Association: Washington, DC; 100–102).
85. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2014;63(4):281–9.
86. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
87. Vilela J a. A, Crippa J a. S, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;1429–39.
88. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092-1097).
89. Moreno AL, DeSouza DA, Souza AMFLP, Manfro GG, Salum GA, Koller SH, ... Crippa JAS. (2016). Factor structure, reliability, and item parameters of the Brazilian-Portuguese Version of the GAD-7 Questionnaire. *Trends in*

- Psychology*, 24(1), 367–376. <https://doi.org/10.9788/TP2016.1-25>
90. Salum GA, Silveira ÉdeMJr, Sperotto D, & Kauer-Sant'Anna M. (2014). *Electronic Chart Review Instrument (ECRI)* [unplished].
91. Castro VM, Murphy SN, Kohane I, Churchill SE, Gainer V, Cai T, ... Smoller JW, Perlis RH, Lee PH, Castro VM, Hoffnagle AG, Sklar P, Stahl EA, Purcell SM, Ruderfer DM, Charney AW, Roussos P, Pato C, Pato M, Medeiros H, Sobel J, Craddock N, Jones I, Forty L, DiFlorio A, Green E, Jones L, Dunjowski K, Landén M, Hultman C, Juréus A, Bergen S, Svantesson O, McCarroll S, Moran J, Smoller JW, Chambert K, Belliveau RA Jr. (2015). Validation of electronic health record phenotyping of bipolar disorder cases and controls. *Am J Psychiatry*, 172(4), 363–372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14030423>

Epígrafe

Borges, Jorge Luis. Nova refutação do tempo. In: *Outras inquisições*, 1952. Companhia das letras, 2007. Tradução: Davi Arrigucci Jr.

Szyborska, Wisława. Fim e começo, 1993. In: *Poemas*. Companhia das letras; 2011. p. 92. Tradução: Regina Przybycien

**APÊNDICE A – ARTIGO COMPLETO PUBLICADO EM PERIÓDICO DURANTE
O PERÍODO DO DOUTORADO**

Coautoria no artigo original publicado na revista *Transgender Health*, indexada no PubMed; PubMed Central; EMBASE/ Excerpta Medica; ProQuest databases

ANDRESSA MUELLER, Cláudia Quadros, Schwarz Karine, Angelo Brandelli Costa, Anna Martha Vaites Fontanari, Bianca Machado Borba Soll, Dhiordan Cardoso da Silva, Maiko Abel Schneider, **Érico de Moura Silveira Jr.**, Márcia Kauer-Sant'Anna, and Maria Inês Rodrigues Lobato. **Rumination as a Marker of Psychological Improvement in Transsexual Women Postoperative.** *Transgender Health*. December 2016, 1(1): 274-278.
<https://doi.org/10.1089/trgh.2016.0029>

Rumination as a Marker of Psychological Improvement in Transsexual Women Postoperative

Andressa Mueller,^{1,*} Cláudia Quadros,¹ Karine Schwarz,¹ Angelo Brandelli Costa,² Anna Martha Vaites Fontanari,¹ Bianca Machado Borba Soll,¹ Dhiordan Cardoso da Silva,¹ Maiko Abel Schneider,¹ Érico de Moura Silveira Jr.,³ Marcia Kauer-Sant'Anna,³ and Maria Inês Rodrigues Lobato¹

Abstract

Purpose: This study aimed to analyze rumination levels of transsexual women before and after gender affirmation surgery (GAS). Rumination scores may represent a broader measure of GAS success and an alternative to patient-reported satisfaction, quality of life, well-being, or the presence of "caseness" for anxiety or depression as previously established in the literature.

Methods: Thirty-nine transsexual women were recruited. The participants completed the rumination scale of the Response Styles Questionnaire (RSQ) and were divided into three subsets according to the treatment time.

Results: The rumination scores were lower in the transsexual women who had undergone surgical procedures on primary sexual characteristics and gradually decreased with each additional procedure completed with respect to secondary sexual characteristics.

Conclusion: Rumination appears to comprise an important marker of improvement in post-GAS transsexual women.

Keywords: affirmation surgery; gender; gender dysphoria; gender transition; mental health; rumination

Introduction

Gender dysphoria (GD) (DSM5) refers to a striking incongruity between the experienced gender and the sex assigned at birth. This incongruity leads to discomfort with biological sexual characteristics and sometimes is followed by hormonal treatment and surgical interventions to make the body consistent with the desired gender. Recently, the Research Domain Criteria (RDoC) project created a novel program of research decoupled from classic etiological concerns, with a focus on investigating the biological and cognitive mechanisms and altered emotional states associated with mental health conditions.¹ The investigation of basic cognitive processes, such as rumination as a transdiagnostic possibility, may therefore represent an important component of the RDoC program.²

Rumination as a factor related to psychopathology has been the subject of studies for at least three decades. The majority of these studies have been conducted with samples of depressed patients. The phenomenon of rumination is defined as involuntary and persistent self-centered thoughts,³ and it is associated with a constantly negative mood. Stress or adverse life events activate negative beliefs regarding oneself, which may manifest as rumination. Rumination, in turn, may act as a trigger for a depressive mood and, as a consequence, a depressive syndrome.³ The repetitive characteristics of ruminant thoughts set up a cycle in which patients focus on the causes and consequences of the symptoms of anxiety, which compromises their capacity to solve problems in an assertive manner and relieve themselves from the altered emotional state. Studies

¹Gender Identity Program (PROTIG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

²Pós Graduação em Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brazil.

³Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*Address correspondence to: Andressa Mueller, MBS, Gender Identity Program (PROTIG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, Porto Alegre—RS 90035-903, Brazil, E-mail: andressalauren@gmail.com

© Andressa Mueller et al. 2016; Published by Mary Ann Liebert, Inc. This Open Access article is distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited.



have demonstrated that active and adaptive coping strategies, which aim to visualize actions with the objective of solving problems, are negatively correlated with rumination.⁴

Rumination is a potential marker of mental diseases and emotional disorders. For example, evidence relates rumination to depression and episodes of major depression,⁵ symptoms of anxiety,⁵ social anxiety,⁶ generalized anxiety disorder,⁵ trauma, stress-related disorders, and suicidal ideation.⁷ Furthermore, high levels of rumination are associated with low self-esteem and predict excessive alcohol consumption, as well as symptoms of alcohol abuse in the long term.⁸ One factor that may increase rumination is chronic stress, that is, social and environmental circumstances that force an organism to physiologically and psychologically adapt over time.⁹ The process of stress involves a dynamic interaction between the environment and the organism, which changes over time in response to external challenges, perceptions of these challenges, and activated coping strategies.⁹

Gender affirmation surgery (GAS) is essential for relieving GD in individuals who desire to change their primary sexual characteristics to match their gender identity. Follow-up studies demonstrated undeniable beneficial effects from GAS, such as improvements in subjective well-being and sexual function.¹⁰⁻¹² Additional benefits are related to social adaptation,¹³ for example, initiating and maintaining relationships are easier following GAS.¹² However, 15 years after GAS, the quality of life has been verified to be lower in the domains of general health, role limitation, physical limitation, and personal limitation.¹⁴ Quality of life, regardless of performing surgery, is lower in transgender people when compared to cisgender persons.¹⁵

This study was designed to contribute to the literature by investigating markers of positive GAS outcomes, and the objective is to analyze rumination levels in transsexual women before and after GAS. Our rationale is that rumination scores may represent a broader measure of GAS success and an alternative to patient-reported satisfaction, quality of life, well-being, or the presence of "caseness" for anxiety or depression as previously established in the literature. Our hypothesis is that preoperative individuals will exhibit increased rumination levels compared with those who are receiving psychological counseling while awaiting GAS and compared with those who have undergone GAS.

Methods

Participants were recruited from a GD outpatient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a university hospital situated in southern Brazil. HCPA is the only public hospital currently performing GAS in the country, the only reference for specialized care for GD in southern Brazil and one of the primary Latin American centers for GD studies. Since its creation in 1998, the program for GD care has been conducting multidisciplinary outpatient treatment, which includes psychology, hormonal therapy, and surgical options to individuals diagnosed with GD.

The Ethics Committee of HCPA approved this study. All subjects were advised regarding the procedure and signed informed consent forms before study participation.

Participants

The sample comprised 45 transsexual women, recruited during 2014 and 2015, who met the inclusion and exclusion criteria, respectively, having DSM5 criteria for GD and being free from cognitive impairment, psychosis, and/or dementia (assessed by a psychiatric interviewer). All patients from a GD outpatient clinic, after a well-established diagnosis, were personally invited to join the study, thereby composing a consecutive sample. None of the participants received financial support. Five volunteers did not complete data collection and one did not achieve a minimum IQ score, which resulted in a final sample of 39 individuals.

This sample was divided into three subsets on the basis of different stages of treatment. The first subset comprised 13 participants at the start of treatment (T0), that is, they had previously been assessed by the team, had a confirmed diagnosis of GD, and had been receiving counseling for not >1 year. The second subset (T1) comprised 14 patients attending group counseling between 1 and 2 years and had no contraindications for GAS. The third subset (T2) contained 12 patients who had undergone GAS for a minimum of 6 months earlier.

Measures

A semistructured interview (self-report) was conducted to obtain information regarding psychological and emotional development and medical history, which identified psychological suffering during childhood and adolescence and health-related vulnerabilities.

A version of the rumination scale of the Response Styles Questionnaire (RSQ) (Nolen-Hoeksema, 1991,



revised by Treynor et al.¹⁶), adapted and translated into Portuguese, was used to identify factors of ruminative processes among the transsexual participants; this version only measured the rumination factor and comprised a 10-item scale.

Current psychiatric diseases were evaluated by the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).¹⁷ The MINI has been validated in Brazil with adequate validity and reliability.¹⁸ The purpose of using MINI was only for screening for psychopathologies associated with rumination, such as depression and anxiety, in the three analyzed subsets.

The Brazilian version of the Wechsler Intelligence Scale for adults¹⁹ was used to assess intelligence to identify protective factors that may be related to rumination. Only two of the subtests were administered: vocabulary and cubes. The MINI test and the intelligence test were both used to exclude subjects who had a diagnosis of psychosis and/or an IQ <80.

The Portuguese translation²⁰ of the Wagnild and Young Resilience Scale was implemented to investigate protective factors related to rumination.

Statistical analysis

Analyses were performed using Statistical Product and Service Solutions (SPSS), version 18.0. The mean scores for rumination were compared across the three subsets using an analysis of variance. *T*-tests for independent samples were applied to identify differences between means in the main variables. Chi-square tests were used to calculate the psychiatric morbidities between the groups. Descriptive analyses were used to identify the most significant results from the structured interviews. Medical gender-affirmation procedures were operationalized as follows: the participants who had not undergone any type of surgical procedure on primary sexual characteristics scored (0), whereas a score of (1) was assigned to the individuals who had undergone an intervention to change primary sexual

characteristics. The persons who had undergone procedures to change primary sexual characteristics scored an additional point (2) for procedures on secondary sexual characteristics, such as mammoplasty, facial feminization surgery, and thyroid cartilage reduction.

Results

The majority of the sample ($n=38$) comprised residents of southern Brazil, the states of Rio Grande do Sul, Santa Catarina, and Paraná. Only one participant originated from the Mid-West of Brazil. The median age of the interviewees was 30 years with an interquartile range of 26–37. The mean number of years spent in education was 12.05 years with a standard deviation of 3.308. According to self-report, our sample was distributed by race/ethnic groups as follows: 71.79% white, 5.13% black, 17.95% *pardo* (black and white mixed race), and 5.13% multiracial. There were no indigenous individuals in the sample.

Table 1 indicates the distributions of the variables in the sample groups. The psychiatric assessment (MINI) to measure Axis I disorders at the time of assessment indicated that 56.41% of the participants were negative for any diagnosis, whereas 17.95%, 15.38%, and 10.26% were positive for at least one, two, and more than two diagnoses, respectively. The psychiatric assessment indicated that depression and generalized anxiety, in this order, comprised the diagnoses with the highest rates.

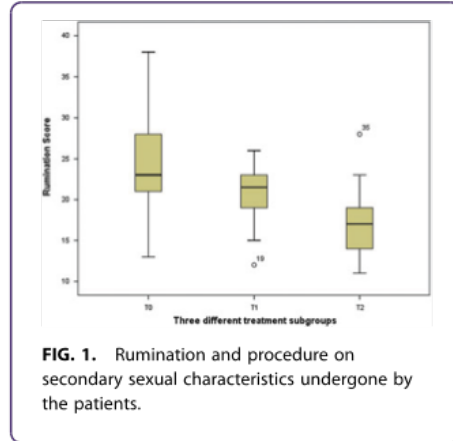
There were no significant differences between groups T0, T1, and T2 in terms of mean intelligence [$F(2, 38)=1.72, p=0.19$], resilience [$F(2, 38)=0.49, p=0.62$], or psychiatric morbidities [$\chi^2(2, 39)=1.07, p=0.58$] (Table 1). Our primary finding indicates the differences in the mean rumination scores linked to the surgical procedures to change the primary sexual characteristics group [$F(2, 38)=3.46, p<0.05, \eta^2=0.16$]. The rumination scores were lower in the patients who had undergone surgical procedures on primary sexual characteristics (GAS), and the rumination scores

Table 1. Sample Characteristics by Group

	T0, <i>n</i> (13)	T1, <i>n</i> (14)	T2, <i>n</i> (12)
Rumination, $\bar{x} \pm SD$	23.77 \pm 6.954	20.43 \pm 3.777	17.33 \pm 4.677
GAS, <i>n</i> (%)	—	—	12 (100)
Procedures on secondary sexual characteristics, <i>n</i> (%)	—	1 (7.1)	9 (75)
Age, median [IQR]	26 [24.5/32.5]	30.50 [25.75/36]	32.5 [29.25/46.25]
Intelligence, $\bar{x} \pm SD$	100.38 \pm 11.63	106.46 \pm 11.84	100.83 \pm 10.63
Resilience, median [IQR]	143 [133–150]	147 [131.5–151.75]	157.5 [120–159]
Psychiatric morbidity, <i>n</i> (%)	7 (53.85)	6 (42.86)	4 (33.33)

GAS, Gender affirmation surgery; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.





gradually further decreased for each procedure on secondary sexual characteristics undergone by the patients in this group (Fig. 1). When controlled in a linear regression, using the enter method, psychiatric morbidity was not statistically significant, which indicates it did not predict differences in the rumination scores (Table 2).

Discussion

As the transsexual women engaged in our study achieved physical characteristics that were more consistent with the gender they desired, they enjoyed benefits in terms of psychological adaptation, which manifested as a reduction in rumination scores. Nevertheless, it remains necessary to better understand this psychological adaptation: is it a result of alleviating GD or receiving more social acceptance?

We believe that there is a relationship between these two factors: GAS could make individuals more confident and thereby indirectly improve their physical appearance. This concept is congruent with the psy-

chobiological theory of depression that states stressful experiences, particularly interpersonal stressors and social rejection, lead to rumination.²¹

Corroboration of the postulate that early body-gender misalignment could increase ruminant thoughts expressed as maladaptive mechanisms for the resolution of intrapsychic conflicts highlights the importance of considering early treatment in cases in which the diagnostic criteria for GD are present, particularly hormone suppression during preadolescence. There is evidence that transsexual persons have feelings of anxiety and depression at young ages, at ~3–5 years old, which potentializes cognitive development in a nonadaptive manner.^{22–24} Psychiatric morbidities could be present from very early on in individuals with transsexuality, which emphasizes the need for early mental health promotion.

Early interventions with cognitive behavioral therapy could lead to the identification of ruminant thoughts and focus on changing patterns before the chronic and constant stress becomes a potential source of psychopathological internalization.²⁴ This is particularly important in Brazil, where violence against transgender people is a constant source of chronic stress.²⁵ In our study, adults in the pre-GAS group who were receiving counseling did not exhibit lower rumination scores when compared to patients who had undergone GAS. Due to the cross-sectional nature of our study, this finding does not present causality.

The cross-sectional nature and small sample size of our study are an important limitation. Although we proposed that performing GAS reduces rumination scores, it is possible that having lower rumination scores enabled some patients to remain attached to the clinic for at least 2 years before surgery. Therefore, a cross-sectional study cannot state that the stage of treatment helps to reduce rumination or whether the alternative is true, that is, the presence of lower levels of rumination (and likely lower levels of psychopathology) make it more likely that individuals progress to

Table 2. Variables Predictive of Rumination

	Step 1			Step 2		
	Constant	GAS	Psychiatric morbidities	Constant	GAS and procedures on secondary sexual characteristics	Psychiatric morbidities
B	18.87	-3.82	1.61	19.30	-2.47	1.54
SE B	1.90	1.86	0.82	1.85	0.96	0.80
β	—	0.31**	0.29	—	-0.38*	0.28

Enter method. R²=0.23 for step 1, R²=0.27 for step 2.
 *p < 0.01, **p < 0.05.



have surgery. All patients were assessed by a psychiatric interview following DSM parameters to be eligible for GAS, and we controlled for psychiatric morbidity in our regression analysis; thus, this design bias is minimized but not absent.

Another limitation of this study is the possibility of beta error with relation to protective mechanisms, such as intelligence and resilience, which may not have attained significance because of the small number of participants. Age was controlled in the rumination outcome; however, we consider a discussion of this variable to be indispensable.

It is expected that the current findings contribute to research within the RDoC paradigm, which aims to demonstrate relationships between psychological markers and mental health conditions. Rumination appears to comprise a marker of positive outcomes in post-GAS transsexual women.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167:748–751.
- Watkins ER. Depressive rumination and co-morbidity: evidence for brooding as a transdiagnostic process. *J Ration Emot Cogn Behav Ther*. 2009;27:160–175.
- Hertel PT. Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol*. 1998;107:166.
- Wisco BE, Nolen-Hoeksema S. Ruminative response style. In: *Risk Factors in Depression*. (Dobson KS, Dozois DJA; eds). San Diego: Elsevier Inc., 2008, pp. 221–236.
- Roelofs J, Hulbers M, Peeters F, Arntz A. Effects of neuroticism on depression and anxiety: rumination as a possible mediator. *Pers Individ Dif*. 2008;44:576–586.
- Wong QJ, Moulds ML. Does rumination predict the strength of maladaptive self-beliefs characteristic of social anxiety over time? *Cognit Ther Res*. 2012;36:94–102.
- Tucker RP, Wingate LR, Slish ML, et al. Rumination, suicidal ideation, and the mediating effect of self-defeating humor. *Eur J Psychol*. 2014;10:492–504.
- Nolen-Hoeksema S, Harrell ZA. Rumination, depression, and alcohol use: tests of gender differences. *J Cogn Psychother*. 2002;16:391–403.
- Monroe SM. Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:33–52.
- De Cuyper G, TSjoen G, Beerten R, et al. Sexual and physical health after sex reassignment surgery. *Arch Sex Behav*. 2005;34:679–690.
- Lobato MI, Koff WJ, Crestana T, et al. Using the Defensive Style Questionnaire to evaluate the impact of sex reassignment surgery on defensive mechanisms in transsexual patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:303–306.
- Lobato MI, Koff WJ, Manenti C, et al. Follow-up of sex reassignment surgery in transsexuals: a Brazilian cohort. *Arch Sex Behav*. 2006;35:711–715.
- Salvador J, Massuda R, Andreazza T, et al. Minimum 2-year follow up of sex reassignment surgery in Brazilian male-to-female transsexuals. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66:371–372.
- Kuhn A, Bodmer C, Stadlmayr W, et al. Quality of life 15 years after sex reassignment surgery for transsexualism. *Fertil Steril*. 2009;92:1685–1689.e3.
- Newfield E, Hart S, Dibble S, Kohler L. Female-to-male transgender quality of life. *Qual Life Res*. 2006;15:1447–1457.
- Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: a psychometric analysis. *Cognit Ther Res*. 2003;27:247–259.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:22–33.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106–115.
- Nascimento E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.
- Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, et al. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cad Saude Publica*. 2005;21:436–448.
- Slavich GM, O'Donovan A, Epel ES, Kemeny ME. Black sheep get the blues: a psychobiological model of social rejection and depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35:39–45.
- Kersting A, Reutemann M, Gast U, et al. Dissociative disorders and traumatic childhood experiences in transsexuals. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191:182–189.
- Matsumoto Y, Sato T, Ohnishi M, et al. Stress-coping strategies of patients with gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:715–720.
- Michl LC, McLaughlin KA, Shepherd K, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a mechanism linking stressful life events to symptoms of depression and anxiety: longitudinal evidence in early adolescents and adults. *J Abnorm Psychol*. 2013;122:339.
- Costa AB, Peroni RO, de Camargo ES, et al. Prejudice toward gender and sexual diversity in a Brazilian Public University: prevalence, awareness, and the effects of education. *Sex Res Social Policy*. 2015;12:261–272.

Cite this article as: Mueller A, Quadros C, Schwarz K, Brandelli Costa A, Vaites Fontanari AM, Machado Borba Soll B, Cardoso da Silva D, Abel Schneider M, de Moura Silveira Jr. E, Kauer-Sant'Anna M, Lobato MIR (2016) Rumination as a marker of psychological improvement in transsexual women postoperative. *Transgender Health* 1:1, 274–278, DOI: 10.1089/trgh.2016.0029.

Abbreviations Used

GAS = Gender affirmation surgery
 GD = gender dysphoria
 HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 RSQ = Response Styles Questionnaire
 RDoC = Research Domain Criteria
 SD = standard deviation

Publish in Transgender Health

- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous peer review
- Compliance with open access mandates
- Authors retain copyright
- Highly indexed
- Targeted email marketing



liebertpub.com/trgh



APÊNDICE B – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO

1. **Coautoria em artigo completo submetido para publicação em periódico**

1. ANA CLAUDIA UMPIERRE KNACKFUSS, Ellen Leibenluft, Melissa Brotman, **Érico de Moura Silveira Júnior**, André Simioni, Lorenna S. Teixeira, Luciana Gerchmann, Adam Fijtman, Andrea Ruschel Trasel, Daniela Sperotto, Flávio P. Kapczinski, Márcia Kauer Sant'Anna, Giovanni Abrahão Salum. **Differentiating irritable mood and disruptive behavior.** *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [submitted on August 30th, 2017; manuscript ID is ANP-2017-00422].

2. **Resumos publicados em anais de congressos internacionais**

- 2.1 **Érico de Moura Silveira Júnior**, Andrea Ruschel Trasel, Ana Cláudia Umpierre Knackfuss, Luciana Gerchmann, Adam Fijtman, Lorenna Senna Teixeira, Giovanni Abrahão Salum, Jan Scott, Márcia Kauer Sant'Anna. **Are rumination and worry trans- diagnostic symptoms of depression associated with suicide attempts in mental disorders?**. In: 19th Annual Conference of the ISBD, 2017, Washington DC. *Bipolar Disorders*, 2017. v. 19. p. 175.

- 2.2 **Érico de Moura Silveira Júnior**, Ana Cláudia Umpierre Knackfuss, Maurício Hoffmann, Lorenna Senna Teixeira, Luciana Gerchmann, Andrea Ruschel Trasel, Adam Fijtman, Jan Scott, Giovanni Abrahão Salum, Márcia Kauer Sant'Anna. **Testing models of worry in severe patients**

with schizophrenia and bipolar disorder: structural invariance using multiple indicators causes method. In: 18th Annual Conference of The International Society for Bipolar Disorder, 2016, Amsterdam. *Bipolar Disorders*, 2016. v. 18. p. 164.

3. Coautoria em capítulo de livro publicado

1. Daniel da Rosa Farias, Daniela Tusi Braga, Débora Vigevani Schaf, **Érico de Moura Silveira Júnior**, Simone Hauck. Transtorno de Estresse Agudo e Transtorno de Estresse Pós-traumático. In: *Psicofármacos: Consulta rápida*. 5ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015, p. 562-571. ISBN 9788582712399

4. Coautoria em produção científica não submetida para publicação

1. Giovanni Abrahão Salum, **Érico de Moura Silveira Junior**, Daniela Sperotto, Márcia Kauer Sant'Anna [2014]. **Electronic Chart Review Instrument (ECRI)** (ver o ANEXO 7).

ANEXO 1: METADADOS

REGISTRO DE METADADOS

AMBU	() 1 PROTHUM () 2 PROTAHBI () 3 PRODESQ () 4 PROTAN
DATA	Data: ____ / ____ / _____
PROF	Equipe presente na coleta Profissional 1: _____ Profissional 2: _____ _____ Profissional 3: _____ Profissional 4: _____ _____ Profissional 5: _____ Profissional 6: _____ _____ Profissional 7: _____ Profissional 8: _____ _____

Legenda: I: Inclusão; E: Exclusão; R: Recusa; P: Perda; F: Falta

COD	HORA	NOME	PRONT	FASE 1	FASE 2	OBS
TAB0001				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
SCH0521				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
ANX1247				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
DEP1647				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	
				() I () E () R () P () F	() I () E () R () P () F	

ANEXO 2: PROTOCOLO DE PESQUISA 1

FICHA DE TRIAGEM

PREENCHIDO PELA EQUIPE DE PESQUISA

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
CRII1	<input type="checkbox"/> 1. Saber ler e escrever (conseguir ler e escrever no momento da abordagem) <input type="checkbox"/> 2. NÃO
CRII2	Ser portador de pelo menos um dos seguintes Transtornos Mentais <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1 Transtorno de Humor Bipolar tipo I ou tipo II <input type="checkbox"/> 2 Depressão Unipolar <input type="checkbox"/> 3 Esquizofrenia <input type="checkbox"/> 4 Transtorno de Ansiedade Generalizada <input type="checkbox"/> 5 Transtorno do Pânico/Fobia Específica <input type="checkbox"/> 6 Transtorno Obsessivo Compulsivo <input type="checkbox"/> 7 OUTRO: QUAL _____
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
CRIE 1	Ser portador de patologias clínicas que cursem com alterações de resposta inflamatória <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO <input type="checkbox"/> doenças reumáticas <input type="checkbox"/> asma <input type="checkbox"/> doença pulmonar obstrutiva crônica <input type="checkbox"/> SIDA <input type="checkbox"/> <i>diabetes mellitus</i> <input type="checkbox"/> OUTRO: QUAL _____
CRIE 2	Pacientes com presença de doenças auto-imunes ou com história de infecções agudas, crônicas ou de repetição <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO
CRIE 3	Pacientes com processo infeccioso no momento da entrevista e da coleta de sangue <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO
CRIE 4	Uso de drogas de abuso ou substâncias psicoativas (exceto cigarro e café) <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO
CRIE 5	Gravidez e lactação <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO
CRIE 6	Doença mental orgânica (p. ex.: demência) <input type="checkbox"/> 1. SIM <input type="checkbox"/> 2. NÃO

INCLUIR somente os pacientes com os 2 critérios de inclusão positivos **E** com todos os critérios de exclusão negativos

EXCLUIR todos os pacientes com qualquer um dos 6 critérios de exclusão positivos

ANEXO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Gostaríamos de convidá-lo a participar da primeira etapa do estudo: “Avaliação dos mecanismos de ruminação nos Transtornos Mentais: abordagem RDoC (Research Domain Criteria)”, realizado pelo Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Esta pesquisa tem por objetivo entender melhor como funciona a relação entre os sintomas de ruminação (pensamentos repetitivos que duram muito tempo) e as doenças psiquiátricas. Ou seja, conhecer melhor como a ruminação altera a capacidade de concentração, atenção, memória e execução de tarefas.

Justificativa para fazer a pesquisa

Um maior conhecimento sobre os mecanismos bioquímicos, genéticos, neurológicos e psicológicos envolvidos na ruminação (pensamentos repetitivos) poderá contribuir futuramente para o tratamento deste sintoma, a fim de reduzir a chance de piora da capacidade em realizar tarefas de lazer e trabalho.

No que consiste a participação nesta etapa da pesquisa?

A etapa 1 consiste na aplicação de 5 questionários sobre seus dados pessoais, sintomas psiquiátricos e atividades, exame de sangue através de punção venosa e autorização para os pesquisadores acessarem suas informações médicas registradas no prontuário (no caso de você ser paciente do HCPA). Depois que você responder às questões em estudo através dos questionários, será realizado um exame de sangue. O exame de sangue será utilizado para observar se há alterações de substâncias encontradas no seu sangue e pesquisar possíveis alterações genéticas que possam estar relacionadas com a ruminação (pensamentos repetitivos). Esta pesquisa possui dois grupos: você pode estar sendo convidado para fazer parte do primeiro grupo por já ser um paciente do Ambulatório de Psiquiatria do HCPA ou então para fazer parte do segundo grupo, chamado Controle.

O que é o grupo Controle neste estudo?

É um grupo de pessoas que não possui os sintomas que queremos estudar, neste caso a ruminação, ou seja, indivíduos sem doença psiquiátrica diagnosticada e que se disponibiliza a contribuir fornecendo seus dados, os quais serão usados como referência padrão para comparação com os dados do grupo de pessoas portadora da condição estudada.

Quais os benefícios em participar deste estudo?

A sua participação neste estudo poderá, no âmbito pessoal, permitir identificar se você apresenta estes pensamentos repetitivos e duradouros (ruminação) que o levam a perder tempo e o impedem de realizar alguma tarefa importante. Caso a ruminação seja identificada, você e seu médico serão contatados e informados a respeito. Entretanto, como ainda não existe um tratamento específico para estes pensamentos repetitivos, este estudo possivelmente não lhe trará um benefício direto.

Quais são os riscos que envolvem este estudo?

Este estudo possui riscos mínimos que são inerentes do procedimento de coleta de sangue, como leve desconforto no seu braço, mal-estar passageiro e/ou manchas roxas temporárias no local da punção. Além disso, você poderá sentir-se desconfortável ao responder os questionários propostos, pois constam perguntas relativas à sua vida pessoal.

Voluntariedade e Confidencialidade

Os pesquisadores consultarão os seus registros médicos do prontuário, a fim de verificar suas informações de saúde (no caso de você ser paciente do HCPA). Para tanto, os seus dados serão sempre tratados confidencialmente. Os

resultados desse estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado pelo nome. Sua participação no estudo é totalmente voluntária, a não participação ou desistência após ingressar no estudo não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o participante, nem afetará o tratamento que você recebe nesta Instituição (no caso de você ser paciente do HCPA).

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, tendo em vista que os exames e os questionários serão realizados no dia em que você tem sua consulta médica de rotina.

Declaro que:

1. Concordo voluntariamente em fazer parte desse estudo. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir da participação no estudo a qualquer momento, sem que haja prejuízos ao meu tratamento.
2. Concordo em autorizar o acesso pelos pesquisadores às informações dos meus registros médicos sob o entendimento de que elas serão tratadas confidencialmente.
3. Concordo em ser contatado futuramente para ser convidado a participar de uma segunda etapa da pesquisa (Etapa 2), a qual será devidamente

explicada e apresentará outro consentimento específico se você queira participar:

() SIM, eu autorizo novo contato

() NÃO, eu não autorizo novo contato

Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo você poderá contatar o Pesquisador Érico de Moura Silveira Júnior ou a Pesquisadora Responsável Marcia Kauer Sant'Anna pelo telefone (51) 3359-8845 (Laboratório de Psiquiatria Molecular – HCPA) ou o Comitê de Ética, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-8304, das 8h às 17h , de segunda à sexta.

Este documento é elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome do paciente:

Assinatura do Paciente:

Nome do responsável legal (se aplicável):

Assinatura do

Responsável: _____

Nome do Pesquisador:

Assinatura do

pesquisador: _____

Local e Data:

ANEXO 4: PROTOCOLO DE PESQUISA 2

PREENCHIDO PELO PACIENTE

FASE 1 - aplicar na recepção da zona ambulatorial

IDENTIFICAÇÃO E REGISTRO			
ID1	Protocolo de inclusão: _____ - _____ (número de inclusão no estudo)		
ID2	Prontuário HCPA: _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____ - _____		
EQ1	Responsável pela aplicação: _____		
EQ2	Código responsável pela aplicação: _____ - _____		
DAT A	Data da aplicação: término	Hora de Início	Hora de
HOR A	_____ / _____ / _____ Dia Mês Ano	_____h _____min	_____h _____min
OCOR - Relato de ocorrências: _____ _____ _____ _____ _____ _____			

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Leitura do TCLE (incluir aqui)

NOME	Seu nome completo: _____
EMAIL	Se você tiver e-mail, escreva aqui: _____
TEL 1	Escreva aqui os telefones que podemos utilizar para entrar em contato com você: Tel: _____ . A quem este telefone pertence?: _____
TEL 2	Tel: _____ . A quem este telefone pertence?: _____ Tel: _____ . A quem este telefone pertence?: _____
TEL 3	
SEX	Seu sexo (<i>Marque um X</i>): 0. <input type="checkbox"/> Masculino 1. <input type="checkbox"/> Feminino
IDADE	Sua idade: _____ anos
NASC	Sua data de nascimento: _____/_____/_____ Dia Mês Ano
COR	Marque um X na resposta que melhor descreve sua cor ou etnia: 1. <input type="checkbox"/> Branca 2. <input type="checkbox"/> Negra 3. <input type="checkbox"/> Parda 4. <input type="checkbox"/> Indígena 5. <input type="checkbox"/> Asiática
ECIVIL	Estado civil: 1. <input type="checkbox"/> Casado(a) ou morando junto; 2. <input type="checkbox"/> Solteiro(a); 3. <input type="checkbox"/> Separado(a) ou divorciado ; 5. <input type="checkbox"/> Viúvo(a)

QUESTIONÁRIO SOCIO-DEMOGRÁFICO

MOR 1	Quantas pessoas moram na casa onde você mora? _____ pessoas (<i>número total de moradores incluindo você</i>)
COM 1	Quantos cômodos (peças) existem na casa onde você mora, sem contar os banheiros? _____ cômodos
AB1	<p>Que tipo de banheiro (com vaso sanitário) tem na casa onde você mora?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Não tem banheiro</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Banheiro somente fora</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Banheiro dentro de casa compartilhado com outros domicílios</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Um banheiro dentro de casa para uso de sua família</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Mais de um banheiro dentro de casa para uso de sua família</p> <p><input type="checkbox"/> 99 NÃO SABE</p>
AB2	<p>A casa na qual você mora tem:</p> <p>a. Rede de esgoto: <input type="checkbox"/> 1 Sim; <input type="checkbox"/> 0 Não;</p> <p>b. Água encanada: <input type="checkbox"/> 1 Sim; <input type="checkbox"/> 0 Não;</p> <p>c. Energia elétrica: <input type="checkbox"/> 1 Sim; <input type="checkbox"/> 0 Não;</p> <p>d. Pavimentação (calçadas): <input type="checkbox"/> 1 Sim; <input type="checkbox"/> 0 Não;</p>
AB3	Nos últimos 12 meses sua família passou fome por não ter condição financeira? <input type="checkbox"/> 1 Sim; <input type="checkbox"/> 0 Não;
AB4	<p>A casa na qual você mora tem quantas: (<i>não considere itens quebrados há mais de 6 meses</i>)</p> <p>a. Televisão em cores: <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>b. Rádio (tudo que toca música, exceto rádio carro): <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>c. Banheiro (com vaso e é privativo do domicílio): <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>d. Automóvel (exceto uso profissional): <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>e. Empregada mensalista: <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>f. Máquina de lavar (não considerar tanquinho): <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>g. Videocassete e/ou DVD: <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>h. Geladeira: <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p> <p>i. Freezer (independente ou parte da geladeira): <input type="checkbox"/> 0 Não tem; <input type="checkbox"/> Tem 1; <input type="checkbox"/> Tem 2; <input type="checkbox"/> Tem 3; <input type="checkbox"/> Tem 4 ou mais _____</p>
AB5	<p>Entre os moradores da sua casa, quem você considera o chefe da família? (<i>Se houver dúvida quanto a definição de chefe, adote o morador da casa que ganha mais dinheiro</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Eu sou o chefe da família</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Meu companheiro(a) é o(a) chefe da família</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Outra pessoa é o(a) chefe da família</p>
AB6	<p>Até que série o chefe da família estudou? (séries completas)</p> <p><input type="checkbox"/> 1 sem estudo (analfabeto)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 ensino fundamental incompleto (não chegou a terminar a antiga 8ª série)</p> <p><input type="checkbox"/> 3 ensino fundamental completo (terminou antiga 8ª série)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 ensino médio incompleto (não chegou a terminar o antigo terceiro colegial)</p> <p><input type="checkbox"/> 5 ensino médio completo (terminou o antigo terceiro colegial)</p> <p><input type="checkbox"/> 6 ensino superior incompleto (iniciou mas não terminou faculdade)</p> <p><input type="checkbox"/> 7 ensino superior completo (terminou uma faculdade)</p> <p><input type="checkbox"/> 8 ensino superior completo com pós-graduação (mestrado/doutorado/especialização)</p>

Até que série você estudou? (séries completas)**AB7**

- 1 sem estudo (analfabeto)
- 2 ensino fundamental incompleto (não chegou a terminar a antiga 8ª série)
- 3 ensino fundamental completo (terminou antiga 8ª série)
- 4 ensino médio incompleto (não chegou a terminar o antigo terceiro colegial)
- 5 ensino médio completo (terminou o antigo terceiro colegial)
- 6 ensino superior incompleto (iniciou mas não terminou faculdade)
- 7 ensino superior completo (terminou uma faculdade)
- 8 ensino superior completo com pós-graduação (mestrado/doutorado/especialização)

QUESTIONÁRIO 1 : Ruminative Response Scale (RRS)

As pessoas pensam e fazem coisas diferentes quando se sentem mal. Por favor, leia cada um dos itens abaixo e indique se você quase nunca, às vezes, frequentemente ou quase sempre pensa ou faz cada uma dessas coisas quando se sente mal (angustiado). Por favor, indique o que você geralmente pensa ou faz, e não o que você acha que deveria pensar ou fazer.

RSQ1	Pensa "O que eu estou fazendo para merecer isso?"	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ2	Analisa eventos recentes para tentar entender porque você está deprimido(a)	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ3	Pensa "Por que eu sempre reajo desse jeito?"	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ4	Vai embora sozinho(a) e pensa sobre por que você se sente desse jeito	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ5	Toma nota do que você está pensando e analisa isso	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ6	Pensa sobre uma situação recente, desejando que tivesse sido melhor	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ7	Pensa "Por que eu tenho problemas que as outras pessoas não têm?"	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ8	Pensa "Por que eu não consigo lidar melhor com as coisas?"	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ9	Analisa sua personalidade e tenta entender porque você está deprimido(a)	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RSQ10	Vai para algum lugar sozinho(a) para pensar sobre seus sentimentos	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RUM_1	Você percebe ter pensamentos repetitivos e de conteúdo ruim ou depressiatiivo sobre você?	nunca 0 <input type="checkbox"/>	As vezes 1 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 2 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 3 <input type="checkbox"/>

**CASO TENHO RESPONDIDO NUNCA NESTA ÚLTIMA QUESTÃO,
VÁ PARA QUESTIONÁRIO SEGUINTE (No 2)**

RUM_2	Pensa "porque estes pensamentos surgem e duram tanto tempo?"	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RUM_3	Você acha que estes pensamentos lhe ajudam a resolver os problemas?	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>

RUM_ 4	Você acha que tem controle sobre estes pensamentos repetitivos e de conteúdo ruim ou depressiativo?	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>
RUM_ 5	Você julga gastar tempo demais do seu dia com estes pensamentos?	Quase nunca 1 <input type="checkbox"/>	As vezes 2 <input type="checkbox"/>	Frequentement e 3 <input type="checkbox"/>	Quase sempre 4 <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO 2: Penn States Worry Questionnaire (PSWQ)

Por favor, para cada afirmação abaixo marque qual número representa melhor a sua maneira típica de pensar, ou seja, que é comum em você.

PSWQ1	A falta de tempo para fazer todas as minhas coisas não me preocupa	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ2	Minha preocupações me angustiam	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ3	Não costumo me preocupar com as coisas	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ4	Muitas situações me causam preocupação	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ5	Eu sei que não deveria me preocupar com as coisas, mas não consigo me controlar	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ6	Quando me encontro sob pressão, fico muito preocupado(a)	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ7	Estou sempre preocupado(a) com algo	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ8	Desligo-me facilmente das minhas preocupações	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ9	Ao terminar uma tarefa, começo a me preocupar com as outras coisas que tenho para fazer	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ10	Nunca me preocupo com nada	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>

PSWQ11	Não me preocupo com algo, quando já não há mais nada a fazer	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ12	Tenho tido preocupações durante toda a minha vida	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ13	Noto que ando preocupado com as coisas	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ14	Uma vez que começo a me preocupar, não consigo parar	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ15	Fico preocupado o tempo todo	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>
PSWQ16	Preocupo-me com as coisas até que elas estejam concluídas	Não é comum ocorrer comigo 1 <input type="checkbox"/>	Um pouco comum 2 <input type="checkbox"/>	Comum 3 <input type="checkbox"/>	Muito comum 4 <input type="checkbox"/>	Extremamente comum ocorrer comigo 5 <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO 3: Short Functioning Test (FAST)

Qual é o seu grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve o seu grau de dificuldade em realizar as tarefas.

FAST1	Ser responsável pelas tarefas da casa	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST2	Morar sozinho	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST3	Fazer as compras da casa	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST4	Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene)	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST5	Realizar um trabalho remunerado	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST6	Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST7	Obter o rendimento previsto no trabalho	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST8	Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST9	Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST10	Concentrar-se em uma leitura ou filme	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST11	Fazer cálculos mentais	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST12	Resolver adequadamente os problemas	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST13	Lembrar o nome de pessoas novas	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST14	Aprender uma nova informação	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST15	Administrar seu próprio dinheiro	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST16	Fazer compras equilibradas	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST17	Manter uma amizade	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST18	Participar de atividades sociais	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST19	Dar-se bem com as pessoas a sua volta	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>

FAST20	Convivência familiar	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST21	Relações sexuais satisfatórias	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST22	Capaz de defender os próprios interesses	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST23	Praticar esporte ou fazer exercícios físicos	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>
FAST24	Ter atividade de lazer	nenhuma 0 <input type="checkbox"/>	pouca 1 <input type="checkbox"/>	bastante 2 <input type="checkbox"/>	imensa 3 <input type="checkbox"/>

Aplicar CGI (questionário 4)

Encaminhar paciente ao CPC

ANEXO 5: PROTOCOLO DE PESQUISA 3**PREENCHIDO PELO MÉDICO ASSISTENTE DO PACIENTE****QUESTIONÁRIO 4 : Clinical Global Impression – Severity of illness (CGI-S)**

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de gravidade da doença deste paciente no momento?

CGI1	Não está doente	Muito leve	Leve	Moderado	Acentuado	Grave	Extremamente grave
	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>

ANEXO 6: PROTOCOLO DE PESQUISA 4

PREENCHIDO PELO MÉDICOS AVALIADORES

FASE 2 - aplicar no Centro de Pesquisa Clínico (CPC)

IDENTIFICAÇÃO E REGISTRO	
ID1	Protocolo de inclusão: ____ - ____ - ____ - ____ (número de inclusão no estudo)
ID2	Prontuário HCPA: ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____
	Responsável pela aplicação:
EQ1	_____
EQ2	_____
	Código responsável pela aplicação: ____ - ____
DAT A	Data da aplicação: _____ Hora de término: _____ _____h_____min
HOR A	_____ / _____ / _____ Dia Mês Ano
OCOR - Relato de ocorrências:	

COLETA DE SANGUE

() SIM () NÃO

QUESTIONÁRIO 5: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Nos últimos 2 MESES...

HAM1	Humor deprimido: tristeza, desesperança, inutilidade	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido 1 <input type="checkbox"/>	Relato espontâneo em palavras 2 <input type="checkbox"/>	Comunicação não verbal: postura, expressão facial, etc 3 <input type="checkbox"/>	Dedução da comunicação verbal e não verbal 4 <input type="checkbox"/>
HAM2	Sentimentos de culpa	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Auto-recriminação; sente que decepcionou outros 1 <input type="checkbox"/>	Culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações 2 <input type="checkbox"/>	A doença atual é um castigo 3 <input type="checkbox"/>	alucinações auditivas e/ou visuais de acusação 4 <input type="checkbox"/>
HAM3	Suicídio	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Sente que a vida não vale a pena 1 <input type="checkbox"/>	Deseja estar morto ou pensa sobre a própria morte 2 <input type="checkbox"/>	Idéias ou gestos suicidas 3 <input type="checkbox"/>	Tentativa de Suicídio (qualquer tentativa séria) 4 <input type="checkbox"/>
HAM4	Insônia Inicial	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Dificuldade ocasional para iniciar sono, (mais de meia hora) 1 <input type="checkbox"/>	Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites 2 <input type="checkbox"/>		
HAM5	Insônia Intermediária	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Queixa de inquietude e perturbação durante a noite 1 <input type="checkbox"/>	Acorda à noite (qualquer saída da cama, exceto p/ urinar) 2 <input type="checkbox"/>		
HAM6	Insônia Tardia	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Acorda de madrugada, mas volta a dormir 1 <input type="checkbox"/>	Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama 2 <input type="checkbox"/>		
HAM7	Trabalho e Atividades	Sem dificuldade e 0 <input type="checkbox"/>	Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza 1 <input type="checkbox"/>	Perda de interesse: desatenção, indecisão e vacilação 2 <input type="checkbox"/>	Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade 3 <input type="checkbox"/>	Parou de trabalhar devido à doença atual 4 <input type="checkbox"/>
HAM8	Retardo lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída	pensamento e fala normais 0 <input type="checkbox"/>	Leve retardo à entrevista 1 <input type="checkbox"/>	Retardo óbvio à entrevista 2 <input type="checkbox"/>	Entrevista difícil 3 <input type="checkbox"/>	Estupor completo 4 <input type="checkbox"/>
HAM9	Agitação	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Inquietude 1 <input type="checkbox"/>	Brinca com as mãos, cabelos, etc 2 <input type="checkbox"/>	Mexe-se, não consegue sentar quieto 3 <input type="checkbox"/>	Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios 4 <input type="checkbox"/>
HAM10	Ansiedade Psíquica	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Tensão e irritabilidade subjetivas 1 <input type="checkbox"/>	Preocupação com trivialidades 2 <input type="checkbox"/>	Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala 3 <input type="checkbox"/>	Medos expressos sem serem inquiridos 4 <input type="checkbox"/>

Ansiedade Somática						
Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: boca seca, flatulência, indigestão,						
	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Incapacitante	
HAM11	diarréia, cólicas, eructação; palpitações, cefaléia; hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
HAM12	Sintomas Somáticos Gastrointestinais	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Perda de apetite, mas se alimenta voluntariamente. Sensações de peso no abdômen 1 <input type="checkbox"/>	Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos 2 <input type="checkbox"/>		
HAM13	Sintomas Somáticos em Geral	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço 1 <input type="checkbox"/>	Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 2 <input type="checkbox"/>		
HAM14	Sintomas Genitais	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Leves 1 <input type="checkbox"/>	Intensos 2 <input type="checkbox"/>		
HAM15	Hipocondria	Ausente 0 <input type="checkbox"/>	Auto-observação aumentada (em relação ao corpo) 1 <input type="checkbox"/>	Preocupação com a saúde 2 <input type="checkbox"/>	queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc 3 <input type="checkbox"/>	Idéias delirantes hipocondríacas 4 <input type="checkbox"/>
HAM16	[marcar A ou B] A) Perda de Peso (avaliada pela história clínica)	Sem perda de peso 0 <input type="checkbox"/>	Provável perda de peso associada à moléstia atual 1 <input type="checkbox"/>	Perda de peso definida (de acordo com o paciente) 2 <input type="checkbox"/>		Não avaliada 3 <input type="checkbox"/>
	B) Perda de Peso: Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso	Menos de 0,5 Kg de perda por semana 0 <input type="checkbox"/>	Mais de 0,5 Kg de perda por semana 1 <input type="checkbox"/>	Mais de 1 Kg de perda por semana 2 <input type="checkbox"/>	Não Avaliada 3 <input type="checkbox"/>	
HAM17	Consciência	Reconhece que está deprimido e doente 0 <input type="checkbox"/>		Reconhece a doença mas atribui sua causa à má alimentação, clima, excesso de trabalho, vírus, necessidade de repouso, etc 1 <input type="checkbox"/>		Nega estar doente 2 <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO 6: Young Mania Rating Scale (YMRS)

Nos últimos 2 MESES...

YMR1	Humor e Afeto Elevados	Ausente	Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado	Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento	Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso	Eufórico; risos inadequados, cantando
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □
YMR2	Atividade Motora - Energia aumentada	Ausente	Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora	Apresenta-se animado ou com gestos aumentados	Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)	Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □
YMR3	Interesse sexual	Normal, sem aumento	Discreto ou possivelmente aumentado	Descreve aumento subjetivo, quando questionado	Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade	Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □
YMR4	Sono	Não relata diminuição do sono	Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual	Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual	Relata diminuição importante da necessidade de sono	Nega necessidade de sono
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □
YMR5	Irritabilidade	Ausente	Subjetivamente aumentada	Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria	Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo	Hostil; não cooperativo; entrevista impossível
		0 □	2 □	4 □	6 □	8 □

YMR6	Fala	Sem aumento	Percebe-se mais falante do que o seu habitual	Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico às vezes, com solicitação, consegue-se interromper a fala	Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para interrompe-lo, não atende a solicitações, fala junto com o entrevistador	Fala pressionada, ininterruptível, continua (ignora a solicitação do entrevistador)
		0 □	2 □	4 □	6 □	8 □
YMR7	Linguagem	Sem alterações	Circunstancia l, pensamentos rápidos	Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente ; pensamentos muito acelerados	Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante	Fala Incoerência; comunicação impossível
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □
YMR8	Conteúdo	Normal	Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis	Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso	Idéias supervalorizadas	Delírios
		0 □	2 □	4 □	6 □	8 □
YMR9	Comportamento Disruptivo Agressivo	Ausente, cooperativo		Sarcástico, barulhento, às vezes desconfiado	Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada	Agressivo; disruptivo; entrevista impossível
		0 □		2 □	4 □	6 □
YMR10	Aparencia	Arrumado e vestido apropriadamente	Descuidado minimamente ; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados	Precariamente aseado; despenteado moderadamente ; vestido com exagero	Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante	Delírios Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □

YMR1 1	Insight	Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento	Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento	Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento	Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento	Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento
		0 □	1 □	2 □	3 □	4 □

QUESTIONÁRIO 7: Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)

Na última semana, com que frequência você tem se incomodado com os seguintes problemas?

	Raramente	Alguns dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Sentiu-se nervoso(a), ansioso(a), inquieto(a)	() 0	() 1	() 2	() 3
2. Não conseguiu parar de se preocupar ou controlar suas preocupações	() 0	() 1	() 2	() 3
3. Se preocupou demais com diferentes coisas	() 0	() 1	() 2	() 3
4. Sentiu dificuldade em relaxar	() 0	() 1	() 2	() 3
5. Ficou tão agitado(a) que foi difícil ficar parado(a)	() 0	() 1	() 2	() 3
6. Ficou facilmente aborrecido(a), irritado(a)	() 0	() 1	() 2	() 3
7. Sentiu-se com medo, como se algo ruim pudesse acontecer	() 0	() 1	() 2	() 3

QUESTIONÁRIO 8: Clinical Global Impression – Severity of illness(CGI-S)

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de gravidade da doença deste paciente no momento?

CGI2	Não está doente	Muito leve	Leve	Moderado	Acentuado	Grave	Extremamente grave
	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>

ANEXO 7: PROTOCOLO DE PESQUISA 5

Electronic Chart Review Instrument (ECRI)

Instrumento estruturado breve de avaliação do prontuário do paciente

Autores: Giovanni Abrahão Salum, Érico de Moura Silveira Junior, Daniela Sperotto, Márcia Kauer Sant'Anna. Instrumento criado em 2014.

AMBU	() 1 PROTHUM; () 2 PROTAHBI; () 3 PRODESQ; () 4 PROTAN;
ID1	Protocolo de inclusão: ____ - ____ - ____ - ____ (número de inclusão no estudo, USO INTERNO)
ID2	Prontuário HCPA: ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____ - ____
DAT1	Data da primeira consulta no HCPA: ____ / ____ / _____
EQ1	Responsável pela revisão do prontuário: _____
EQ2	Código responsável pela aplicação: ____ - ____
NCONS	Número de consultas avaliadas no prontuário HCPA: ____ avaliadas
NALTAS	Número de notas de altas revisadas do HCPA: ____ notas
NBAIXAS	Número de notas de baixa revisadas do HCPA: ____ notas
NHOSPI	Número de hospitalizações na vida: ____ hospitalizações
NSUIC	Número de tentativas de suicídio na vida: ____ tentativas
QREGIS	Qualidade das informações no prontuário para confirmação / exclusão dos diagnósticos: () 1 Muito boa; () 2 Boa; () 3 Razoável; () 4 Ruim; () 5 Muito Ruim
DIAG	<p>Diagnósticos declarados no prontuário do paciente em ordem de importância:</p> <p>Eixo 1 - DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS (relate apenas os diagnósticos declarados)</p> <p>DIAG1. Principal: _____ (principal motivo das consultas atuais)</p> <p>DIAG2. Secundário: _____</p> <p>DIAG3. Terciário: _____</p> <p>Eixo 2 - TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE E RETARDO MENTAL (relate apenas os diagnósticos declarados)</p> <p>DIAG5. Principal: _____ (principal motivo das consultas atuais)</p> <p>DIAG6. Secundário: _____</p> <p>DIAG7. Terciário: _____</p> <p>Eixo 3 - DOENÇA MÉDICA GERAL</p> <p>DIAG8. Principal: _____</p> <p>DIAG9. Secundário: _____</p> <p>DIAG10. Terciário: _____</p> <p>Traços de personalidade relatados no prontuário</p> <p>TRAC1. Principal: _____ (principal motivo das consultas atuais)</p> <p>TRAC2. Secundário: _____</p> <p>TRAC3. Terciário: _____</p>
PSICOF	Uso atual de PSICOTRÓPICOS: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;

MEDS	<p>Se SIM, quais são as medicações de uso ATUAL (ATRAVÉS DO REGISTRO DAS ÚLTIMAS 4 CONSULTAS)?</p> <p>AD. Antidepressivos: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>AD_TIPO. SE SIM, quais (marque todos que se aplica):</p> <p>ISRS: () 1 Fluoxetina; () 2 Paroxetina; () 3 Sertalina; () 4 Fluvoxamina; () 5 Citalopram; () 6 Escitalopram;</p> <p>Dual: () 7 Venlafaxina; () 8 Desvenlafaxina; () 9 Duloxetina; () 10 Milnacriprano;</p> <p>ISRN: () 11 Bupropiona; () 12 Reboxetina;</p> <p>Tricíclicos: () 13 Amitriptilina; () 14 Imipramina; () 15 Clomipramina; () 16 Nortriptilina; () 17 Mirtazapina</p> <p>IMAO: () 18 Tranilcipromina;</p> <p>RIMA: () 19 Moclobemida.</p> <p>EST. Estimulantes: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>EST_TIPO: SE SIM, quais (marque todos que se aplica): () 1 Metilfenidato; () 2 Lisdexanfetamina</p> <p>EH. Estabilizadores do Humor: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>EH_TIPO: SE SIM, quais (marque todos que se aplica):</p> <p>() 1 Lítio; () 2 Ácido Valpróico; () 3 Carbamazepina; () 4 Oxcarba; () 5 Lamotrigina; () 6 Topiramato;</p> <p>() 7 Gabapentina; () 8 Pregabalina;</p> <p>AP. Antipsicóticos: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>AP_TIPO: SE SIM, quais (marque todos que se aplica):</p> <p>() 1 Haloperidol; () 2 Clorpromazina; () 3 Pimozida; () 4 Levomepromazina; () 5 Olanzapina; () 6 Risperidona;</p> <p>() 7 Quetiapina; () 8 Clozapina; () 9 Aripiprazil; () 10 Paliperidona; () 11 Sulpirida;</p> <p>AS. Ansiolíticos: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>AS_TIPO: SE SIM, quais (marque todos que se aplica):</p> <p>() 1 Clonazepam; () 2 Diazepam; () 3 Alprazolam; () 4 Bromazepam; () 5 Lorazepam; () 6 Zolpidem; () 7 Buspirona;</p> <p>HIP. Sono: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>HIP_TIPO: SE SIM, quais: () 1 Hidrato de Cloral; () 2 Prometazina; () 3 Hidroxizine;</p> <p>INF. Antiinflamatórios: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>INF_TIPO; SE SIM, quais (marque todos que se aplica): () 1 Corticóide; () 2 AINE;</p> <p>EST. Estatinas: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>EST_TIPO: SE SIM, quais (marque todos que se aplica): () 1 Sinvastatina; () 2 Atorvastatina; () 3 Pravastatina</p> <p>OUT. Outras medicações: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p> <p>OUT_TIPO: () 1 Biperideno; () 2 Propranolol; () 3 Artane; () 4 Parlodel; () 5 Dissulfiram; () 6 Outros</p>
REFR	<p>Paciente é considerado REFRATÁRIO ao <u>tratamento medicamentoso</u>: () 99 SEM DADOS; () 1 SIM; () 0 NÃO;</p>

TABAG TABAG _C	<p>Tabagismo: () 99 SEM DADOS; () 0 NUNCA FUMOU; () 1 ATUAL (último ano); () 2 EX-FUMANTE (parou há mais de 1 ano)</p> <p>Se FUMOU: Carga Tabágica: [(Número de cigarros fumados por dia) / 20] x [número de anos que fuma] Valor = _____</p>
ATIV_FI S	<p>Prática Atividade Física: () 99 SEM DADOS; () 0 NÃO PRÁTICA; () 2 (1-149 MIN/SEM); () 3 (>150 MIN/SEM)</p>

EPISÓDIO DEPRESSIVO ATUAL - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
DEP1	Humor triste	99 □ SEM DADOS ê	0 □ AUSENTE ê	1 □ PRESENTE	
DEP2	Perda de interesse ou prazer	99 □ SEM DADOS u	0 □ AUSENTE u	1 □ PRESENTE	
DEP3	Sintomas acessórios Perda de peso ou apetite Insônia ou hipersonia Agitação/retardo psicomotor Fadiga ou perda de energia Sentimentos desvalia ou culpa Dificuldades concentração Pensamentos de morte	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PROVAVELMENTE TRÊS OU MENOS 2 □ PROVAVELMENTE QUATRO OU MAIS	
DEP4	Ideação suicida atual	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
DEP5	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Humor triste OU perda de interesse + 4 sintomas acessórios, por pelo menos 2 semanas e com prejuízo funcional relacionado aos sintomas.					
DXC_DEP	Episódio Depressivo Maior NO PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □
DXP_DEP	Episódio Depressivo Maior NO PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □

EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO ATUAL - - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
MA1	Aumento de energia/ atividade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
MA2	Humor elevado, para cima	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
MA3	Irritabilidade EPISÓDICA	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS u	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
MA4	Alteração do HUMOR causou problemas e é diferente do jeito de ser	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM	
MA5	Duração do episódio:	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> MENOS QUE 3 DIAS CONSECUTIVOS	1 <input type="checkbox"/> PELO MENOS 4 DIAS CONSECUTIVOS	2 <input type="checkbox"/> 1 SEMANA OU MAIS OU HOSPITALIZAÇÃO
MA6	Sintomas acessórios Grandiosidade, é Auto- estima Diminuição necessidade sono Mais falante, pressão para fala Pensamento acelerado Distratibilidade éAtividade objetivo/ agitação Atividades de risco	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE DOIS OU MENOS	2 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE TRÊS OU MAIS
MA7	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Aumento da energia OU Humor Elevado OU Irritabilidade EPISÓDICA + 3 sintomas acessórios (4 se humor apenas irritável), por pelo menos 1 semana (ou pelo menos quatro dias para hipomaniaco) e com prejuízo funcional relacionado aos sintomas.					
DXC_MA	Episódio Maníaco NO PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXC_HM	Episódio HIPO maníaco NO PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXP_MA	Episódio maníaco NO PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXP_HM	Episódio HIPO maníaco NO PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNOS DO ESTRESSE LIGADOS A EVENTOS TRAUMÁTICOS**TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA**

TEPT1	Exposição a evento traumático (ameaça ou risco real de morte, acidente grave ou violência sexual)	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
TEPT2	Sintomas intrusivos Memórias intrusivas/involuntárias, desagradáveis do trauma Sonhos desagradáveis relacionados ao trauma <i>Flashbacks</i> como se o trauma estivesse ocorrendo novamente Mal-estar intenso em situações que lembram o trauma Sintomas físicos em situações que lembram o trauma	99 □ SEM DADOS	0 □ TODOS AUSENTES	1 □ PELO MENOS 1 PRESENTE	
TEPT3	Evitação ou esforço para evitar recordações, pensamentos ou sentimentos OU pessoas, lugares, situações relacionadas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
TEPT3	Alterações negativas em cognição e humor Incapacidade de lembrar aspectos do trauma Expectativas negativas exageradas sobre si, outros e mundo Cognições distorcidas das causas/consequências do trauma Humor persistentemente negativo (medo, raiva, vergonha) Diminuição de interesse em atividades Sentimentos de distanciamento em relação aos outros Incapacidade de sentir emoções positivas	0 □ AUSENTE	1 □ PROVAVELMENTE UM OU NENHUM	2 □ PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS	
TEPT4	Alterações marcantes na excitação e na reatividade Comportamento irritável e ataques de raiva Comportamento imprudente ou autodestrutivo Hipervigilância Resposta de sobressalto exagerada Problemas de concentração Perturbação do sono	0 □ AUSENTE	1 □ PROVAVELMENTE UM OU NENHUM	2 □ PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS	
TEPT5	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Exposição a trauma + pelo menos 1 sintoma intrusivo + evitação + 2 ou mais alterações cognitivas/humor + 2 ou mais alterações na excitação/reatividade, por pelo menos 1 mês com prejuízo funcional relacionado aos sintomas					
DXA_TEPT	TEPT NO PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □
DXP_TEPT	TEPT NO PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA								
TEPT1	Exposição a evento traumático (ameaça ou risco real de morte, acidente grave ou violência sexual)		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
TEPT2	Sintomas intrusivos Memórias intrusivas/involuntárias, desagradáveis do trauma Sonhos desagradáveis relacionados ao trauma <i>Flashbacks</i> como se o trauma estivesse ocorrendo novamente Mal-estar intenso em situações que lembram o trauma		99 □ SEM DADOS	0 □ TODOS AUSENTES	1 □ PELO MENOS 1 PRESENTE			
TEPT3	Evitação ou esforço para evitar recordações, pensamentos ou sentimentos OU pessoas, lugares, situações relacionadas		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
TEPT3	Alterações negativas em cognição e humor Incapacidade de lembrar aspectos do trauma Expectativas negativas exageradas sobre si, outros e mundo Cognições distorcidas das causas/consequências do trauma Humor persistentemente negativo (medo, raiva, vergonha) Diminuição de interesse em atividades Sentimentos de distanciamento em relação aos outros Incapacidade de sentir emoções positivas		0 □ AUSENTE	1 □ PROVAVELMENTE UM OU NENHUM	2 □ PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS			
TEPT4	Alterações marcantes na excitação e na reatividade Comportamento irritável e ataques de raiva Comportamento imprudente ou autodestrutivo Hipervigilância Resposta de sobressalto exagerada Problemas de concentração Perturbação do sono		0 □ AUSENTE	1 □ PROVAVELMENTE UM OU NENHUM	2 □ PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS			
TEPT5	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE				
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Exposição a trauma + pelo menos 1 sintoma intrusivo + evitação + 2 ou mais alterações cognitivas/humor + 2 ou mais alterações na excitação/reatividade, por pelo menos 1 mês com prejuízo funcional relacionado aos sintomas								
DXA_TEPT	TEPT NO PRESENTE (ATUAL)	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 □	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 □	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 □	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 □			
DXP_TEPT	TEPT NO PASSADO	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 □	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 □	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 □	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 □			
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE								
FOBIA ESPECÍFICA - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA								
FE1	Medo ou ansiedade acerca de um objeto ou situação (p. ex., voar, alturas, animais, injeção,		99 □ SEM DADOS u	0 □ AUSENTE u	1 □ PRESENTE			
FE2	Tipo	88 □ NÃO SE APLICA	99 □ SEM DADOS	1 □ ANIMAL	2 □ AMBIENTE NATURAL	3 □ SANGUE, INJEÇÃO OU	4 □ SITUACIONAL (AVIÃO, ELEVADOR)	5 □ OUTROS
FE2	A exposição ao objeto ou situação provoca quase invariavelmente uma resposta de medo ou		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
FE3	O objeto ou situação fóbica é ativamente evitado ou suportado com intensa ansiedade ou sofrimento		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
FE4	O medo ou ansiedade é desproporcional em relação ao perigo real ou situação específica		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
FE5	O medo, ansiedade ou esquiva é persistente, durando mais de 6 meses		99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE			
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Medo ou ansiedade acerca de um objeto ou situação + exposição quase sempre provoca ansiedade + evitação ou desconforto + desproporcionalidade, por pelo menos 6 meses com prejuízo funcional relacionado aos sintomas								

DXC_FE	Fobia Específica no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_FE	Fobia Específica no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL) - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
FS1	Medo ou ansiedade acentuados acerca de uma ou mais situações sociais (interações sociais, ser observado OU desempenho diante de outros)	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS2	Teme demonstrar sintomas de ansiedade que serão avaliados negativamente	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS3	A exposição a situações sociais quase sempre provocam medo ou ansiedade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS4	As situações sociais são evitadas ou suportadas com intenso medo ou ansiedade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS5	O medo ou ansiedade é desproporcional em relação à ameaça real	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS6	O medo, ansiedade ou esquia é persistente, geralmente durando mais de 6 meses	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
FS7	Especificador: SOMENTE DESEMPRENHO (se o medo está restrito à fala ou ao desempenhar em público)	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/>	
FS8	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE <input type="checkbox"/>	
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Ataques de pânico + RECORRENTES + INESPERADOS + com 4 ou mais sintomas + medo/preocupação persistente acerca de novos ataques ou consequências OU evitações por pelo menos 1 mês com prejuízo funcional relacionado aos sintomas					
DXC_F S	Fobia Social no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_F S	Fobia Social no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNO DE PÂNICO - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
TP1	Ataques de pânico (medo/desconforto, pico em min) Palpitações, taquicardia Sudorese Tremores ou abalos Sensação de falta de ar ou sufocamento Sensação de asfixia Dor ou desconforto torácico Náusea ou desconforto abdominal Sensação de tontura, instabilidade, vertigem/desmaio Calafrios ou ondas de calor Parestesias Desrealização ou despersonalização Medo de perder o controle ou "enlouquecer" Medo de morrer	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE E TRÊS OU MENOS	2 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE QUATRO OU MAIS
TP2	Pelos menos um ataques seguido de 1 mês ou mais de preocupação sobre novos ataques ou consequências OU modificação do comportamento (e.g., evitações)	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
TP3	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Ataques de pânico + RECORRENTES + INESPERADOS + com 4 ou mais sintomas + medo/preocupação persistente acerca de novos ataques ou consequências OU evitações por pelo menos 1 mês com prejuízo funcional relacionado aos sintomas					
DXC_TP	Transtorno de Pânico no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_TP	Transtorno de Pânico no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
AGORAFOBIA - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
AG1	Medo ou ansiedade marcantes: Uso de transporte público Espaços abertos Locais fechados Fila ou ficar em meio a uma multidão Sair de casa sozinho	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE UM OU NENHUM	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS	
AG2	Medo relacionado ao pensamento de dificuldade de escapar ou falta de ajuda se	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
AG3	Exposição quase sempre provoca medo ou ansiedade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
AG4	Situações são ativamente evitadas , requerem companhia ou suportadas com	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
AG5	O medo/ansiedade é desproporcional ao perigo real	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
AG6	Medos/evitações duram mais de 6 meses	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
AG7	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Medo ou ansiedade em 2 situações ou mais + medo de ter ataque de pânico + exposição quase sempre provoca ansiedade + desproporcionalidade, por pelo menos 6 meses com prejuízo funcional relacionado aos sintomas

DXC_AG	Agorafobia no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □
DXP_AG	Agorafobia no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA

TG1	Preocupação excessiva (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, com diversos eventos ou atividades	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE
TG2	O indivíduo considera difícil controlar a preocupação	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE
TG3	Sintomas acessórios Na maioria dos dias, por pelo menos 6 meses: Inquietação ou sensação de nervos à flor da pele Fatigabilidade Dificuldade de concentra-se ou "brancos" Irritabilidade Tensão muscular Problemas com sono	99 □ SEM DADOS	0 □ PROVAVELMENTE DOIS OU MENOS	1 □ PROVAVELMENTE TRÊS OU MAIS
TG4	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Preocupações excessivas + NA MAIORIA DOS DIAS + DIVERSOS EVENTOS/ATIVIDADES + pelo menos 3 sintomas acessórios, por pelo menos 6 meses com prejuízo funcional relacionado aos sintomas

DXC_TG	TAG no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □
DXP_TG	TAG no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 □	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 □	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 □

TRANSTORNOS DO ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA

TC1A	Obsessões Pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes, intrusivos e indesejadas QUE tenta neutralizá-los com outro pensamento/ação	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
TC1B	Compulsões Comportamentos repetitivos ou atos mentais que se sente compelido a executar em resposta a uma obsessão VISANDO prevenir/reduzir a ansiedade, sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
TC2	Compulsões/obsessões tomam mais de 1 hora por dia	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	
TC3	Especificador: <i>Relacionado ao tique</i>	99 □ SEM DADOS	0 □ NÃO	1 □ SIM	
TC4	Especificador: <i>Insight</i>	99 □ SEM DADOS	1 □ BOM OU RAZOÁVEL	2 □ POBRE	3 □ AUSENTE/CRENÇA DELIRANTE
TC4	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 □ SEM DADOS	0 □ AUSENTE	1 □ PRESENTE	

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO:

DXC_TC	TOC no PRESENTE (ATUAL)	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXP_TC	TOC no PASSADO	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
TD1A	<p>Desatenção (por pelo menos 6 meses) Não presta atenção em detalhes ou erros por descuido Dificuldade de manter a atenção Parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra Não segue instruções / não consegue terminar tarefas Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades Evita/não gosta tarefas com esforço mental prolongado Perde coisas necessárias para tarefas ou atividades Facilmente distraído por estímulos externos; É esquecido em relação a atividades cotidianas</p>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS ê	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE 5 OU MENOS ê	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE 6 OU MAIS	
TD1B	<p>Hiperatividade e impulsividade (por pelo menos 6 meses) Remexe ou batuca as mãos/pé, se contorce na cadeira Levanta da cadeira quando deveria permanecer sentado Corre ou sobe nas coisas, de forma inapropriada É incapaz de se envolver em lazer calmamente "Não para", "com o motor ligado" Fala demais Pula com as respostas antes que se termine a pergunta Tem dificuldade para esperar a sua vez Interrompe ou se intromete</p>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE 5 OU MENOS	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE 6 OU MAIS	
TD2	Sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes desde os 12 anos	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
TD3	Sintomas estão presentes em 2 ou mais ambientes (casa, escola, trabalho; amigos/parentes, em outras atividades)	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
TD4	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: 6 ou MAIS sintomas de desatenção OU 6 ou MAIS sintomas de Hiperatividade/impulsividade + início antes dos 12 + pelo menos 2 ambientes, por pelo menos 6 meses e prejuízo funcional relacionado aos sintomas

DXC_TD	TDAH no PRESENTE (ATUAL)	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXP_TD	TDAH no PASSADO	DEFINITIVAMENTE AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	PROVAVELMENTE PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	DEFINITIVAMENTE PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNOS DO ESPECTRO DA ESQUIZOFRENIA

ESQUIZOFRENIA - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA					
EZ1	<p>Pelo menos 1 mês de: Delírios Halucinações Discurso desorganizado Comportamento desorganizado ou catatônico Sintomas negativos (êexpressão facial</p>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
EZ2	Nível de funcionamento no trabalho, relacionamentos ou auto-cuidado marcadamente pior em relação ao início	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	

EZ3	Sintomas persistem por pelo menos 6 meses (incluindo fase prodrômica ou sintomas residuais)	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
EZ4	Exclusão de transtorno esquizoafetivo ou transtorno do humor	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> SINTOMAS DE HUMOR MAIORIA DO TEMPO	1 <input type="checkbox"/> SINTOMAS DE HUMOR MINORIA DO TEMPO	2 <input type="checkbox"/> SEM SINTOMAS DE HUMOR
EZ5	Catatonía	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	
EZ6	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE	

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Dois ou mais sintomas (incluindo delírios, alucinações e discurso desorganizado) + alteração no nível de funcionamento, pelo menos 6 meses, não primariamente ligado aos sintomas de humor e prejuízo relacionado aos sintomas

DXC_EZ	Esquizofrenia no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> E AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> E AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>				
EZ_EP	Episódio	99 <input type="checkbox"/> NÃO SE APLICA	1 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, FASE AGUDA	2 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, REMISSÃO PARCIAL	3 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, REMISSÃO COMPLETA	4 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL AGUDO	5 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL REMISSÃO PARCIAL	6 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL REMISSÃO COMPLETA	7 <input type="checkbox"/> CONTÍNUO

TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO - EM QUALQUER MOMENTO DA VIDA

EA1	Período de doença durante o qual há um episódio de humor maior (maníaco ou depressivo) concomitante com o critério A de Esquizofrenia	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
EA2	Delírios OU alucinações durante 2 ou mais semanas na ausência de episódio de humor durante curso	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
EA3	Sintomas de humor que preenchem os critérios para Episódio Maior de Humor estão presentes na maior parte da duração ativa ou residual do transtorno	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
EA4	Tipo	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> BIPOLAR	1 <input type="checkbox"/> DEPRESSIVO
EA5	Presença de Catatonía	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
EA6	Prejuízo funcional relacionado aos sintomas	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Critério episódio depressivo maior e critério A da esquizofrenia ao mesmo tempo + delírios e alucinações sem sintomas de humor por 2 semanas ou mais + sintomas de humor presentes na maior parte da duração ativa ou residual do transtorno + prejuízo funcional relacionado aos sintomas

DXC_EA	Esquizoafetivo no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> E AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> E PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>				
DXP_EA	Esquizoafetivo no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> E AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> E PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>				
EA_EP	Episódio	99 <input type="checkbox"/> NÃO SE APLICA	1 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, FASE AGUDA	2 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, REMISSÃO PARCIAL	3 <input type="checkbox"/> PRIMEIRO, REMISSÃO COMPLETA	4 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL AGUDO	5 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL REMISSÃO PARCIAL	6 <input type="checkbox"/> MÚLTIPLOS, ATUAL REMISSÃO COMPLETA	7 <input type="checkbox"/> CONTÍNUO

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE ANTISSOCIAL

	Violação dos direitos das outras pessoas Repetição de atos que são motivos de detenção Mentiras repetidas, uso de nomes falsos ou de trapaça		0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
AS1	Impulsividade ou fracasso em fazer planos Repetidas lutas corporais ou agressões físicas Descaso pela segurança de si ou de outros Falha na conduta no trabalho / obrigações financeiras <i>Indiferença em ter ferido, maltratado ou roubado</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	PROVAVELMENTE DOIS OU MENOS	PROVAVELMENTE 3 OU MAIS
AS2	O indivíduo tem no mínimo 18 anos de idade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
AS3	Há evidências de transtorno da conduta com surgimento anterior aos 15 anos de idade	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE
AS4	A ocorrência de comportamento antissocial não se dá exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou transtorno bipolar	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> AUSENTE	1 <input type="checkbox"/> PRESENTE

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Três ou mais itens de violação dos direitos dos outros + mínimo de 18 anos + evidências de problemas na conduta antes dos 15 + não é comportamento exclusivo de transtorno do humor ou psicótico

DXC_AS	T. Personalidade Antissocial no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_AS	T. Personalidade Antissocial no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE *BORDERLINE*

	Instabilidade relações pessoais, autoimagem e afetos Esforços para evitar abandono real ou imaginado Relacionamentos instáveis e intensos (idealização/desvalorização) Instabilidade acentuada da autoimagem ou da percepção de si			1 <input type="checkbox"/>
BO1	Impulsividade em gastos, sexo, drogas, direção, alimentos Comportamento ou ameaças suicidas ou automutilação Instabilidade afetiva por acentuada reatividade de humor Sentimentos crônicos de vazio Raiva intensa e inapropriada ou dificuldade em controlá-la Ideação paranóide transitória pelo estresse ou dissociação	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE QUATRO OU MENOS	PROVAVELMENTE E CINCO OU MAIS

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Cinco ou mais sintomas de instabilidade nas relações interpessoais, autoimagem e afetos

DXC_BO	T. Personalidade Borderline no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE E PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_BO	T. Personalidade Borderline no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE E PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE HISTRIÔNICA

	Emocionalidade e busca de atenção em excesso Desconforto quando não é o centro das atenções Comportamento sexualmente sedutor inadequado ou provocativo Mudanças rápidas e expressão superficial das emoções Usa a aparência física para atrair a atenção para si			1 <input type="checkbox"/>
HI1	Estilo de discurso excessivamente impressionista e sem detalhes Autodramatização, teatralidade e expressão exagerada das emoções Sugestionável Considera as relações pessoais mais íntimas de que na realidade são	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE QUATRO OU MENOS	PROVAVELMENTE E CINCO OU MAIS

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Cinco ou mais sintomas de emocionalidade e busca de atenção em excesso

DXC_HI	T. Personalidade Histriônica no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 □	<u>PROVAVELMENT</u> E AUSENTE 1 □	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 □
DXP_HI	T. Personalidade Histriônica no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 □	<u>PROVAVELMENT</u> E AUSENTE 1 □	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 □

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE NARCISISTA

NA1	Grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia Sensação grandiosa da própria importância Fantasias de sucesso ilimitado, poder, brilho, beleza ou amor ideal Acredita ser especial/único, só é compreendido por outros especiais Demanda admiração excessiva Sentimento de possuir direitos É explorador em relações interpessoais Reluta em identificar-se com sentimentos/necessidades dos outros É invejoso em relação aos outros/acredita que os outros o	99 □ SEM DADOS	0 □ PROVAVELMENTE QUATRO OU MENOS	1 □ PROVAVELMENT E CINCO OU MAIS
-----	---	-------------------	--	---

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Cinco ou mais sintomas de grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia

DXC_NA	T. Personalidade Histriônica no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 □	<u>PROVAVELMENT</u> E AUSENTE 1 □	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 □
DXP_NA	T. Personalidade Histriônica no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 □	<u>PROVAVELMENT</u> E AUSENTE 1 □	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 □	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 □

TRANSTORNOS POR USO DE ALCÓOL E SUBSTÂNCIAS**TRANSTORNO POR USO DE ALCÓOL**

	AL1. Já usou álcool <u>na vida</u> ?	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM; 99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS;		
	AL2. Problemas com uso de álcool na vida?	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM; 99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS;		
AL	AL3. Uso <u>últimos 12 meses</u> ?	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM; 99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS;		
	AL4. Problemas <u>últimos 12 meses</u> com o uso de álcool? SE NÃO PARA TODOS, PULE PARA A PRÓXIMA SEÇÃO	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM; 99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS;		
	Nos últimos 12 meses: Maiores quantidades ou período mais longo que o pretendido Desejo persistente ou esforços malsucedidos para controlar o uso Muito tempo gasto para a obtenção, utilização ou na recuperação Fissura ou forte desejo ou necessidade de usar 99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS 0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE UM OU MENOS 1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS			
AL5	Uso recorrente com fracasso em desempenhar funções Uso continuado, apesar de problemas sociais ou interpessoais Atividades no trabalho/lazer são abandonadas/reduzidas pelo uso Uso recorrente em situações de perigo para a integridade física Uso é mantido apesar da consciência de problema físico/psicológico			
AL6	Especificador: <i>Remissão Inicial (3 a 12 meses)</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM
AL7	Especificador: <i>Remissão Sustentada (12 meses ou mais)</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM
AL8	Especificador: <i>Em ambiente protegido</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM
AL9	Especificador: <i>Gravidade atual</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> LEVE (2 OU 3 SINTOMAS)	1 <input type="checkbox"/> MODERADA (4 OU 5 SINTOMAS) 2 <input type="checkbox"/> GRAVE (6 OU MAIS SINTOMAS)

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Padrão problemático de uso, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos 2 critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses

DXC_AL	T. por uso de ALCÓOL no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>
DXP_AL	T. por uso de ALCÓOL no PASSADO	<u>DEFINITIVAMENTE AUSENTE</u> 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE AUSENTE</u> 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE PRESENTE</u> 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE PRESENTE</u> 3 <input type="checkbox"/>

TRANSTORNO POR USO DE OUTRAS DROGAS

Uso NA VIDA das seguintes substâncias abaixo:

SUBL1. MACONHA	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBL2. COCAÍNA INALADA	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBL3. CRACK	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBL4. SEDATIVOS/HIPNÓTICOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBL5. LSD, ÁCIDO, ETC.	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBL6. OUTROS. ESPECIFIQUE: _____	

SUBS

Uso ÚLTIMOS 12 MESES das seguintes substâncias abaixo:

SUBA1. MACONHA	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBA2. COCAÍNA INALADA	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBA3. CRACK	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBA4. SEDATIVOS/HIPNÓTICOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBA5. LSD, ÁCIDO, ETC.	0 <input type="checkbox"/> NÃO; 1 <input type="checkbox"/> SIM;
SUBA6. OUTROS. ESPECIFIQUE: _____	

 Se NÃO PARA TODOS ENCERRE A ENTREVISTA

SUBS Qual a substância que causa maior PREJUÍZO:
 1 MACONHA; 2 COCAÍNA INALADA; 3 CRACK; 4 SEDATIVO/HIPNÓTICO; 5 LSD/ÁCIDO/ETC.; 6 OUTROS

NOS ÚLTIMOS 12 MESES (SUBSTÂNCIA COM MAIOR PREJUÍZO)
 Maiores quantidades ou período mais longo que o pretendido
 Desejo persistente ou esforços malsucedidos para controlar o uso
 Muito tempo gasto para a obtenção, utilização ou na recuperação

DQ1	Fissura ou forte desejo ou necessidade de usar Uso recorrente com fracasso em desempenhar funções Uso continuado, apesar de problemas sociais ou interpessoais Atividades no trabalho/lazer são abandonadas/reduzidas pelo uso Uso recorrente em situações de perigo para a integridade física Uso é mantido apesar da consciência de problema físico/	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE UM OU MENOS	1 <input type="checkbox"/> PROVAVELMENTE DOIS OU MAIS	
DQ2	Especificador: <i>Remissão Inicial</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM	
DQ3	Especificador: <i>Remissão Sustentada</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM	
DQ4	Especificador: <i>Em ambiente protegido</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> NÃO	1 <input type="checkbox"/> SIM	
DQ5	Especificador: <i>Gravidade atual</i>	99 <input type="checkbox"/> SEM DADOS	0 <input type="checkbox"/> LEVE (2 OU 3 SINTOMAS)	1 <input type="checkbox"/> MODERADA (4 OU 5 SINTOMAS)	2 <input type="checkbox"/> GRAVE (6 OU MAIS SINTOMAS)

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: Padrão problemático de uso, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos 2 critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses

DXC_DQ	T. por uso de substâncias no PRESENTE (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
DXP_DQ	T. por uso de substâncias no PASSADO (ATUAL)	<u>DEFINITIVAMENTE</u> AUSENTE 0 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> AUSENTE 1 <input type="checkbox"/>	<u>PROVAVELMENTE</u> PRESENTE 2 <input type="checkbox"/>	<u>DEFINITIVAMENTE</u> PRESENTE 3 <input type="checkbox"/>
