

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens (HAM-D6): propriedades psicométricas da versão brasileira em mulheres e homens com Transtorno Depressivo Maior, Depressão Bipolar e Depressão Bipolar com características mistas.

Alexandre Kieslich da Silva

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens (HAM-D6): propriedades psicométricas da versão brasileira em mulheres e homens com Transtorno Depressivo Maior, Depressão Bipolar e Depressão Bipolar com características mistas.

Alexandre Kieslich da Silva

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Coorientador: Prof.Dr. Flávio Millman Shansis

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Kieslich da Silva, Alexandre
Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens (HAM-D6): propriedades psicométricas da versão brasileira em mulheres e homens com Transtorno Depressivo... / Alexandre Kieslich da Silva. -- 2017.
115 f.
Orientador: Edison Capp.

Coorientador: Flávio Milman Shansis.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Escala de melancolia. 2. Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens. 3. Escala de depressão. 4. Propriedades psicométricas. I. Capp, Edison, orient. II. Milman Shansis, Flávio, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha mãe, Jaci Kieslich, por sua força, apoio e que, por ser uma apaixonada por livros, me seduziu para o mundo da leitura.

Dedico também à minha esposa Fernanda por acrescentar razão e beleza aos meus dias. Não poderia deixar de mencionar sua compreensão nos momentos em que não pude estar presente e também pela sua valiosa ajuda.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Edison Capp, pelo apoio e ensinamentos. Ao professor Flávio Shansis que me possibilitou entender que se pode fazer ciência de alta qualidade mesmo com poucos recursos financeiros e estruturais. Agradeço sua contribuição como mestre, por ensinar com prazer e dedicação. A ambos, sou grato pelo exemplo de presteza e competência.

Ao professor Marcelo Fleck, pelas valiosas sugestões e pela revisão do artigo. Ao doutor Charles Ferreira pelo grande auxílio na análise dos dados.

Ao colega Mateus Rech pela amizade e incentivo. Aos colaboradores do PROPESTH do Hospital Psiquiátrico São Pedro, Lúcio Cardon, Gustavo Schestatsky, Graziela Smaniotto, Clarisse Oppermann, Cristine dos Santos Chemello, Ana Flávia Lima, Miriam Cohen e Sandro Miguel, pela contribuição.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, a minha gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT	13
INTRODUÇÃO	15
REVISÃO DA LITERATURA	18
1 Estratégia de busca da literatura.....	18
2 Mapa conceitual esquemático	20
3 História e avaliação da melancolia e depressão	21
3.1 Da Grécia antiga aos pré-Kraepelianos.....	21
3.2 As contribuições de Emil Kraepelin	25
3.3 Evolução dos conceitos de TDM TB e especificador melancolia	26
3.4 Depressão melancólica – conceito atual	29
4 Estados mistos	36
4.1 Depressão mista ou agitada.....	39
5 Uso de escalas em psiquiatria.....	42
6 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)	45
6.1 Avaliações das propriedades psicométricas da versão brasileira da HAM-D17 ..	48
6.2 Limitações da HAM-D 17.....	50
7 A escala HAM-D6.....	54
7.1 Avaliações da versão brasileira da HAM-D6 e correlações com a depressão melancólica	57
8 Depressão em mulheres	58
8.1 Artefatos	58
8.2 Fatores psicossociais	59
8.3 Fatores genéticos.....	60
8.4 Fatores hormonais.....	60
9 Depressão melancólica e gênero	62
JUSTIFICATIVA	67
HIPÓTESES.....	68
OBJETIVOS	69

Objetivo principal	69
Objetivos secundários	69
REFERÊNCIAS	70
ARTIGO EM INGLÊS	84
CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
PERSPECTIVAS	105
ANEXOS	106
ANEXO 1 – Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens	106
ANEXO 2 – Escala de Depressão de Hamilton de 6 Itens	108
ANEXO 3 – WHOQOL-BREF	109
ANEXO 4 – SF-36	113

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Antidepressivos
APA	Associação Americana de Psiquiatria
CH	Contraceptivos Hormonais
CID	Classificação Internacional das Doenças
DIU	Dispositivo Intrauterino
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
HAM-D17	Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens
HAM-D6	Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens
IDS-C28	<i>Inventory of Depressive Symptomatology</i>
ISRS	<i>Inibidores da Recaptação de Serotonina</i>
MADRS	Escala de Depressão Montgomery-Asberg
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	<i>Research Diagnostic Criteria</i>
REM	<i>Rapid Eyes Movement</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
TB	Transtorno Bipolar
TDM	Transtorno Depressivo Maior

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos.....	19
Figura 2 - Mapa conceitual esquemático.....	20
Figura 3 - Modelo estrutural e funcional dos três principais subtipos de depressão.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Palavras-chave utilizadas na identificação dos artigos.....18

Tabela 2 - Classificação dos estados mistos segundo Kraepelin.....37

RESUMO

Introdução: Diversos estudos têm questionado tanto o construto da depressão, por ser uma síndrome heterogênea, quanto à escala de avaliação de sua gravidade mais utilizada, a Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D17). Nesta perspectiva, existem propostas de que a Escala de Depressão de 6 itens (HAM-D6) poderia substituir a HAM-D17 em estudos de avaliação de medicações, devido as suas melhores propriedades psicométricas também pelo fato de a HAM-D6 identificar os sintomas nucleares da depressão, conhecidos como sintomas da depressão melancólica. **Objetivo:** Avaliar as propriedades psicométricas da HAM-D6. **Método:** Foi realizada uma reanálise de um ensaio clínico pragmático em um ambulatório de transtornos de humor, com seguimento de 8 semanas, para verificar através da análise de Mokken a unidimensionalidade da HAM-D17 e HAM-D6. Foi também feita a correlação de Spearman para validade concorrente entre as escalas HAM-D17, HAM-D6 e de qualidade de vida (SF-36 e WHOQOL-BREF). **Resultados:** Incluídos 237 pacientes com idade média de 40,24 anos ($\pm 11,73$) com diagnóstico, segundo os critérios do DSM-IV, de depressão unipolar em 58 (24,47%) pacientes, depressão bipolar em 73 (30,80%) e depressão bipolar com características mistas em 106 (44,73%). Apenas a escala HAM-D6 demonstrou ser uma escala unidimensional, com homogeneidade forte para avaliar depressão unipolar, moderada para avaliar a depressão bipolar e fraca para avaliar pacientes com depressão bipolar com características mistas. Tanto a HAM-D17 como a HAM-D6 tiveram correlação inversa e estatisticamente significativa na semana 0 de tratamento com as escalas SF-36 e WHOQOL-BREF, mas na 8ª semana de tratamento apenas a escala WHOQOL-BREF manteve esta correlação.

Conclusões: Somente a HAM-D6 demonstrou ser uma escala unidimensional de avaliação da sintomatologia depressiva. Contudo, apresentou unidimensionalidade fraca em pacientes de depressão bipolar com características mistas, talvez por esta condição abranger um grupo de entidades clínicas heterogêneas e a HAM-D6 identificar apenas os sintomas nucleares da depressão.

Palavras-chave: Escala de melancolia. Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens. Escala de depressão. Propriedades psicométricas.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have questioned both the construct of depression, as a heterogeneous syndrome, and the depression rating scale most used, the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17). In this perspective, there are proposals that 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6) could replace the HAM-D17 in randomized clinical trial, due to its better psychometric properties. The HAM-D6 identifies also better the nuclear symptoms of depression, known as symptoms of melancholic depression. **Objective:** To evaluate the psychometric properties of HAM-D6. **Methods:** A pragmatic trial was performed in an outpatient clinic, with a follow-up of 8 weeks, to verify the unidimensionality of the HAM-D17 and of the HAM-D6 through Mokken's analysis. Spearman correlation was also performed for concurrent validity between the HAM-D17, the HAM-D6 and the quality of life scales (SF-36 and WHOQOL-BREF). **Results:** A total of 237 patients with a mean age of 40.24 years (± 11.73) with DSM-IV diagnosis were included, 58 with unipolar depression (24.47%), 73 (30,80%) with bipolar depression and 106 (44.73%) with bipolar depression with mixed features. Only the HAM-D6 scale proved to be a one-dimensional scale with strong homogeneity to evaluate unipolar, moderate homogeneity to evaluate bipolar depression and weak homogeneity to evaluate bipolar depression patients with mixed features. Both HAM-D17 and HAM-D6 had an inverse and statistically significant correlation at week 0 of treatment with the SF-36 and WHOQOL-BREF scales, but at the 8th week of treatment only the WHOQOL-BREF scale maintained this correlation. **Conclusions:** Only HAM-D6 has been shown to be a unidimensional scale. However, it presented weak unidimensionality in

patients with mixed bipolar symptomatology, perhaps because this condition is a group of heterogeneous clinical entities and HAM-D6 only identifies the nuclear symptoms of depression.

Keywords: Melancholy scale. 6-item Hamilton Depression Rating Scale. Depression scale. Psychometric properties.

INTRODUÇÃO

O termo depressão tem sido usado para designar uma ampla gama de estados. De forma leiga, pode definir condições inerentes à condição humana (i.e. sofrimento ou tristeza), mas também é empregado para descrever sintomas presentes em condições clínicas, psiquiátricas ou associados ao uso de drogas psicoativas (CARNEIRO; FERNANDES; MORENO, 2015). Por isso, ao se conceituar a depressão do ponto de vista médico e epidemiológico, torna-se importante compreender as características que a constituem em um transtorno psiquiátrico, e não em uma simples vivência emocional.

Portanto, segundo a 5ª versão do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM), o diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior (TDM) é estabelecido, quando por um período de, no mínimo, duas semanas estão presentes, além do humor depressivo, outros sintomas que constituem a sintomatologia depressiva. Tais sintomas devem ocorrer na maior parte do dia, quase todos os dias e são: anormalidades das funções neurovegetativas (alteração do apetite ou peso, alterações do sono), da atividade psicomotora (perda de energia, interesse, agitação ou lentificação) e da cognição (culpa inapropriada, sentimentos de desvalia ou desesperança), assim como ansiedade e ideação suicida (APA, 2013).

O TDM é considerado um dos mais relevantes e complexos problemas de saúde pública mundial da atualidade (COLLINS et al., 2011). Sua prevalência é maior em mulheres do que em homens (CYRANOWSKI JM, FREANK E, YOUNG E, 2000). Em 2010, a prevalência global anual do TDM foi de 5,5% em mulheres e 3,2% em homens. Isto representa uma incidência 1,7 vezes maior nas mulheres

(WHITEFORD HA, DEGENHARDT L, REHM J, 2013). Já em estudos de base populacional, que avaliaram a prevalência de depressão ao longo da vida, as taxas encontradas variaram entre 15% e 16,8% (BROMET et al., 2011; KESSLER et al., 2003), sendo que um curso crônico ocorre em quase 20% dos casos (VAN RANDENBORGH, 2012). No Brasil, em uma amostra da cidade de São Paulo, a prevalência de depressão ao longo da vida encontrada foi de 16,2% (ANDRADE et al., 2002).

O início dos sintomas do TDM geralmente ocorre antes dos 30 anos (KESSLER, 2014), apresenta altas taxas de recorrência (GILMOUR; PATTEN, 2007), aumento na mortalidade e diminuição na expectativa de vida (JIA et al., 2015). O TDM tem sido consistentemente identificado como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo (MURRAY; LOPEZ, 1996), com altos níveis de incapacitação funcional (VAN RANDENBORGH, 2012), elevadas taxas de absenteísmo, licenças médicas, redução da produtividade, diminuição da renda familiar e aumento de desemprego (RAZZOUK; ALVAREZ; MARI, 2009).

Projeções preveem que, nos países desenvolvidos até o ano de 2030, o TDM pode se tornar a principal causa de incapacidade ajustada aos anos de vida, que inclui dados de morbidade e mortalidade (MATHERS; LONCAR, 2006). Estudos de impacto econômico nos Estados Unidos estimam que são gastos cerca de 83 bilhões de dólares com o TDM (DONOHUE; PINCUS, 2007) e 118 bilhões de euros na Europa, ao ano (SOBOCKI et al., 2006).

Os episódios depressivos podem ocorrer também como apresentação sintomatológica dos Transtornos Bipolares (TB), que são transtornos potencialmente graves e com altas taxas de recorrência (KILBOURNE, 2004). Os TB apresentam

taxas de prevalência homogêneas em todo o mundo, acometendo em torno de 2,4% da população mundial (MERIKANGAS, 2011). Da mesma forma que o TDM, o TB está entre as 10 doenças que mais resultam em prejuízos para a sociedade (WHO, 2008), devido ao baixo desempenho das atividades diárias, um alto índice de suicídio e desemprego (GRANT et al., 2008).

Apesar do alto impacto na saúde humana, as taxas globais de remissão de tratamentos com terapias psicofarmacológicas ou psicoterapêuticas para TDM e TB são modestas (CUIJPERS et al., 2010; JUDD LL, 2003; PAPAKOSTAS; FAVA, 2009). Uma possível razão para a resposta de tratamento subótima é a etiologia heterogênea do TDM e TB (KENDLER et al., 2006). Como ainda não foram estabelecidos marcadores biológicos para os transtornos psiquiátricos, seu diagnóstico ainda se baseia na presença de uma síndrome, isto é, um grupo de sinais e sintomas relativamente estáveis ou recorrentes, que no caso dos transtornos de humor (TB e TDM) contemplam duas categorias de amplo espectro e, por isso com pouca confiabilidade e validade (GHAEMI, 2013). Consequentemente, o uso de escalas de avaliação clínica torna-se importante para melhorar a qualidade do diagnóstico psiquiátrico, bem como avaliar os resultados do tratamento e auxiliar na presunção do prognóstico (CUSIN et al., 2009).

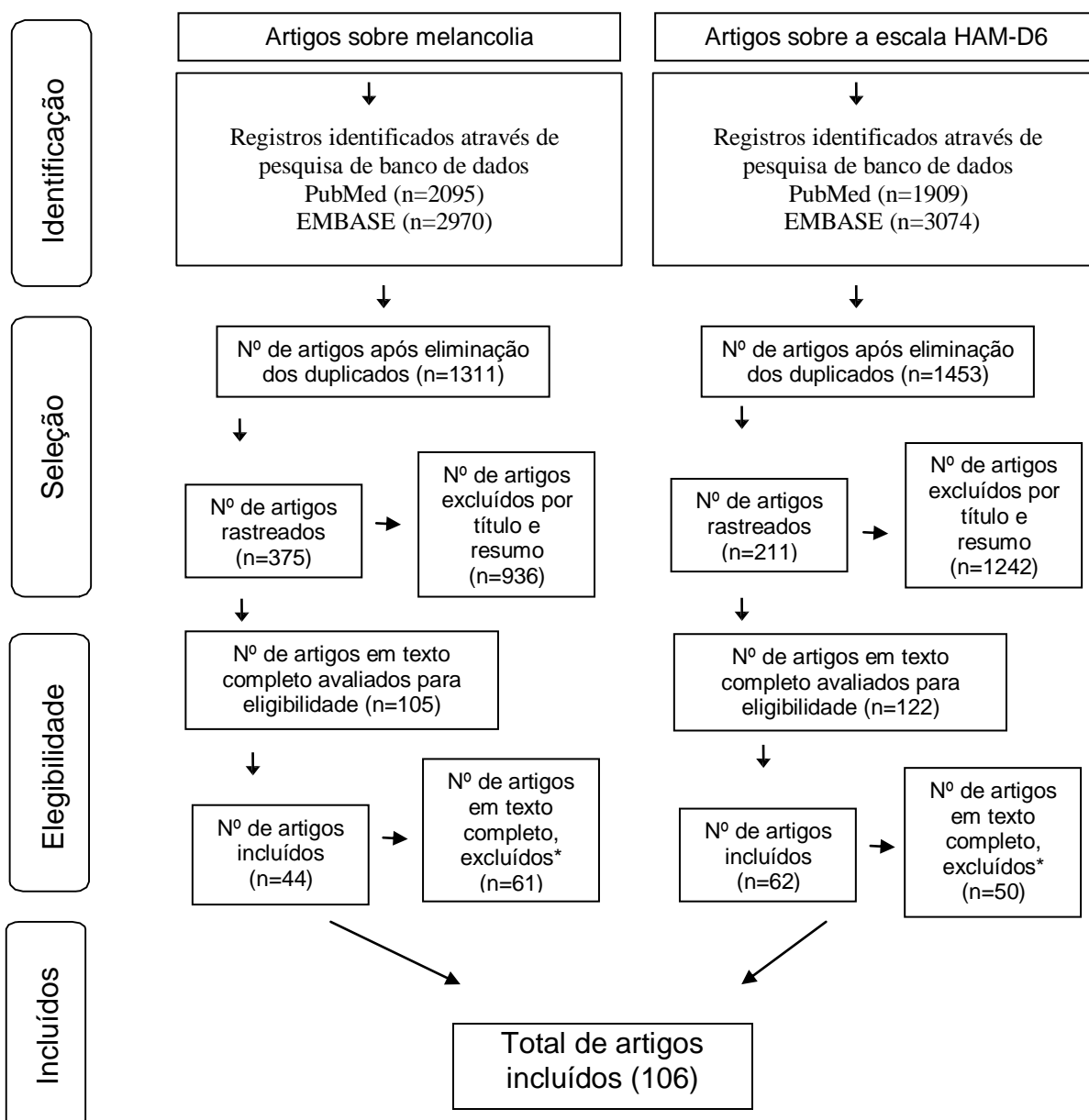
REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégia de busca da literatura

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos psicométricos da Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens (HAM-D6), conhecida como Escala de Melancolia de Bech, bem como nos aspectos históricos relacionados a classificação e diagnóstico da melancolia. A busca de artigos foi realizada na base de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed, e EMBASE através de uma busca manual. Utilizou-se como palavras-chave: “*Bech Six-Item Scale*”, “*HAM-D Bech Scale*”, “*Bech Depression 6-item cluster*”, “*Bech melancholia*”, “*HAM-D6*”, “*melancholia scale*”, “*six-item Hamilton Rating*”, “*melancholia*” e “*melancholy*”, conforme Tabela 1. Não houve restrição de data de publicação e nem de idioma para a busca de artigos. A estratégia de busca e seleção dos artigos utilizadas neste estudo está descrita conforme Figura 1.

Bech Six-Item Scale OR HAM-D Bech Scale OR Bech Depression 6-item cluster OR Bech melancholia OR HAM-D6 OR melancholia scale OR six-item Hamilton Rating OR melancholia OR melancholy

Tabela 1 – Palavras-chave utilizadas na identificação dos artigos



*Razões de exclusão dos artigos:

- 1) artigos de avaliação médicos não psiquiátricos;
- 2) artigos psiquiátricos não relacionados à melancolia ou depressão;
- 3) artigos com referencial psicanalítico e psicoterápico;
- 4) artigos que não avaliaram propriedades psicométricas da HAM-D6

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos

2 Mapa conceitual esquemático

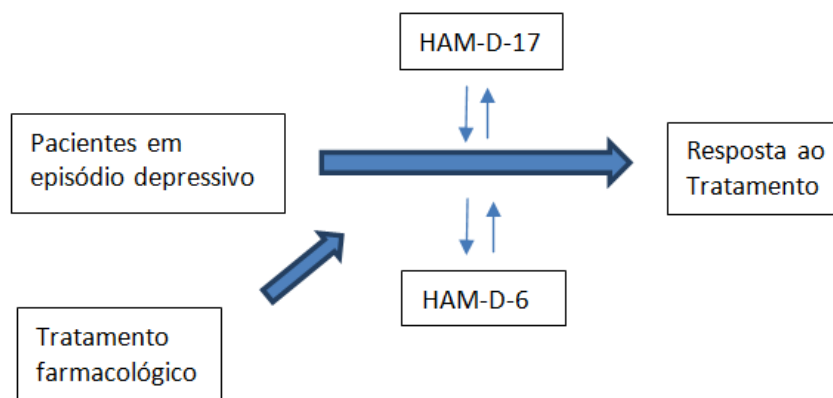


Figura 2 - Mapa conceitual esquemático

Grande parte dos estudos avaliação da resposta ao tratamento antidepressivo têm utilizado a escala HAM-D17 como medida de desfecho (TRAJKOVIĆ et al., 2011). Contudo, existem muitos questionamentos sobre as propriedades psicométricas da mesma, que por não serem adequadas, seriam responsáveis pelos pequenos tamanhos de efeitos das medicações antidepressivas (TIMMERBY et al., 2017). A escala HAM-D6, caso apresente melhores propriedades psicométricas do que a HAM-D17, poderia ser uma alternativa.

3 História e avaliação da melancolia e depressão

3.1 Da Grécia antiga aos pré-Kraepelianos

O termo depressão, usado pela psiquiatria para descrever um conjunto de sinais e sintomas, surgiu na era moderna, enquanto que o termo melancolia tem sido utilizado como diagnóstico por milênios, sua história é longa e complexa (HOCK, 2011). Originalmente, melancolia é derivada de duas palavras gregas "*Melas*" e "*Chole*" que significa "negro" e "bile", respectivamente. Supõe-se que esta palavra seja originária das teorias de Alcmeón de Crotona (5^a século a.C.), um filósofo e médico grego, que explicou esse transtorno utilizando a teoria dos quatro humores (DALFARDI; YARMOHAMMADI; GHANIZADEH, 2014). Mas, os primeiros a descreverem a melancolia foram os egípcios (Papiro de Ebers), como sendo uma "loucura" de "causas corporais (MOUSSAOUI; AGOUB; KHOUBILA, 2012).

Mais tarde, Hipócrates (460-337 a.C.), baseado nas visões materialistas de Pitágoras e nos estudos anatômicos em animais de Alcmeón e Empédocles, melhorou a teoria anterior dos transtornos mentais e introduziu a primeira categorização destas doenças, incluindo mania, melancolia e paranoia. Acreditava que os pacientes com melancolia experimentavam uma doença física com manifestações incluindo tristeza de longa duração, medo, diminuição do apetite, insônia, agitação e irritabilidade. Em sua opinião, a relação sexual, o silêncio e o baixo consumo de álcool, seriam essenciais para o tratamento da melancolia (LAIOS et al., 2015; PIES, 2007).

Platão (427-347 a.C.), em seu livro "*Timaeus*" (Diálogo), descreveu diversos transtornos mentais, inclusive melancolia, mas não a associava à bile negra. Ele usou o termo "*Melancholikos*" para descrever uma pessoa que não conseguia aprender. Aristóteles (384-322 a.C.), discípulo de Platão, diferenciava-se dos autores hipocráticos por identificar o coração, em vez do cérebro, como o órgão disfuncional na melancolia. Esta seria resultante de aumento indevido de bile negra. Ele ligou a melancolia a inovações e inteligência. Em seu livro "XXX", Aristóteles questiona: "Por que homens que se tornam mentores em política, filosofia, e em artes tornaram-se melancólicos?" (PIES, 2007).

Galeno (129-216 d.C.) seguiu Hipócrates em sua teoria humoral, destacando que os tipos de temperamento eram resultantes dos excessos humorais: melancólico (bile negra - em latim *atrabilia*), sanguíneo (sangue), colérico (bile amarela), e fleumático (*phleuma*). Galeno não foi apenas um ótimo médico, mas um excelente escritor e foi tão convincente, que o modelo humoral dominou o pensamento médico por mais de um milênio (LÓPEZ-MUÑOZ et al., 2011).

Enquanto Sorano de Éfeso (110 d.C.) acreditava que a mania e a melancolia eram duas doenças distintas, Aretaeus da Capadócia (entre séculos I e II d.C.) foi o primeiro a propor que a melancolia e a mania eram dois tipos fenomenológicos de um mesmo transtorno e descreveu de forma tão brilhante esses quadros que foi chamado de "clínico da mania" (SANI; KOTZALIDIS; GIRARDI, 2017).

Alguns séculos mais tarde, Alexandre de Tralles (525-605 d.C.), um médico bizantino, acreditava que a melancolia e a mania poderiam apresentar-se em um

padrão cíclico e até mesmo mostrar caracteres mistos. Ele afirmava, assim como Areteu, que a mania era uma forma mais grave de melancolia (GOLDNEY, 2012).

No período compreendido entre a Grécia Antiga e a Idade Média houve a transição do domínio do conhecimento médico para o sacerdotal, originando o abandono dos *insights* para a atribuição das causas das doenças mentais e físicas à magia, ao pecado ou à possessão demoníaca (WESTERINK, 2014)

Contudo, o final da Idade Média é marcado por uma nova busca por conhecimento e isso se estendeu ao corpo humano como espécie de Última Thule – a mítica ilha que marcava o limite do mundo conhecido. Andreas Vesalio (1514-1564) em sua obra *De Humani Corporis Fabrica*, contestou as ideias de Galeno da teoria humoral. Os humores eram então entidades semirreais, semi-hipotéticas, enquanto a compressão anatômica era algo objetivo (WILLIAMS, 2012).

Houve então uma tentativa de se compilar o conhecimento. Dentre vários autores, destaca-se Andreas Laurentius (1560–1609), que realizou uma importante revisão dos diferentes significados de melancolia desde Galeno até o século XVI. Laurentius definiu a melancolia como “a presença de *delirium* sem febre, mas com medo e tristeza” (TELLES-CORREIA; MARQUES, 2015).

Nesse mesmo período, Robert Burton (1577-1640) publicou o clássico “*A Anatomia da Melancolia*” buscando reunir os significados de melancolia até então descritos, afirmando que seu objetivo era o de “*capturar a besta de muitas cabeças*”. Burton listou as causas da melancolia como sendo a idade avançada, o temperamento, a hereditariedade ou secundária às doenças do corpo (WESTERINK, 2014). Naquela época, o termo “*Anatomia*” passou a refletir a importância assumida

pelos estudos anatômicos no começo da modernidade. Até então, dissecar cadáveres era religiosamente proibido. Conseqüentemente a medicina continuava baseada em Galeno – conforme já mencionado – que não associava doenças a órgãos ou sistemas e com limitada compreensão anatômica (OMRANI et al., 2012).

Enquanto isso, no oriente, entre os séculos IX e XII (anos dourados da medicina Islâmica), vários estudiosos como Rhazes (865-925 d.C.), Al-Akawayni (?-983 d.C.) e Avicena (980-1037 d.C.) contribuíram para o desenvolvimento de muitos ramos da medicina, incluindo conceitos neuropsiquiátricos, como a melancolia. Al-Akawayni considerava que fatores nutricionais influenciavam o curso da melancolia e recomendava que alguns alimentos, como a farinha integral, pão, carne e peixe salgado, como forma de tratamento (DALFARDI; YARMOHAMMADI; GHANIZADEH, 2014; SHANSIS, 2007). Vale destacar ainda o trabalho do médico iraquiano Ibnv Ishaqv Imran(século X d.C.), que escreveu o mais antigo manuscrito dedicado inteiramente à melancolia preservado até os dias atuais (OMRANI et al., 2012). Essas obras produzidas no Oriente afetariam, mais tarde, de uma ou outra forma, a Medicina Ocidental.

Contudo, foi somente com os estudos Pinel (1745-1826) que a teoria humoral foi abandonada em favor de uma visão com maior rigor de uma psicopatologia descritiva. Pinel restringiu as doenças mentais em quatro: melancolia, mania, idiotia e demência (WESTERINK, 2014). Após Pinel, houve as importantes contribuições de psiquiatras como Esquirol (1772–1840) e outros de seus discípulos, além de algumas tentativas de estratificação das doenças em mentais, como a obra de Tuke, “*Dictionary of Psychological Medicine*”, mas o diagnóstico de melancolia correspondia ao paciente estar psicótico (WESTERINK, 2014).

Desde a antiguidade até o século XIX, a maioria das descrições considerava a mania e a melancolia como duas desordens completamente distintas (MASON; BROWN; CROARKIN, 2016). Em 1851, Falret descreveu a "*folie circulaire*", como um transtorno psiquiátrico caracterizado por um ciclo contínuo de melancolia, mania e intervalos livres. Enquanto Baillarger descreveu a "*folie à double forme*", na qual a mania e a melancolia se alternariam sem um intervalo livre entre elas (ANGST; MARNEROS, 2001).

Todavia, a partir da segunda metade do século XIX, o termo depressão recebeu paulatinamente maior aceitação e restringiu cada vez mais o termo melancolia, que passou a ser então adotada para descrever um subconjunto específico de sintomas depressivos (SHARPLEY; BITSIKA; CHRISTIE, 2011).

Esquirol sugeriu que a palavra melancolia deveria ser deixada para os poetas. E, segundo Berrios, em uma revisão histórica conceitual de 2012, foi a conotação metafórica da depressão, associada à queda fisiológica, que suplantou o antigo termo (BERRIOS, 2012). Em 1880, Carl Lange, na Dinamarca, delineou a melancolia como uma doença com características neurovegetativas, mas sem psicose, formulando o que mais tarde seria conhecida de depressão endógena ou vital (GOLDNEY, 2012).

3.2 As contribuições de Emil Kraepelin

Uma das principais contribuições de Emil Kraepelin (1856-1926) foi a diferenciação da "*dementia praecox*" (atual esquizofrenia) da doença maníaco-depressiva (EBERT; BÄR, 2010). Kraepelin descreveu o que hoje chamamos de

classificação dimensional dos transtornos de humor ou espectro bipolar (ZIVANOVIC; NEDIC, 2012). Na 7ª edição de seu compêndio, Kraepelin caracterizou a melancolia como uma "psicose involutiva", com sintomas de depressão, medo, alterações da consciência, do fluxo do pensamento, com delírios autoacusativos, persecutórios e hipocondríacos (HOCK, 2011). Além disso, a melancolia descrita por Kraepelin teria curso periódico, mau prognóstico e com endogeneidade, ou seja, não estaria relacionada a fatores externos precipitantes, como as depressões reativas (BERRIOS; PORTER, 1995). Já na oitava edição de seu tratado, Kraepelin incluiu quase todas as formas de melancolia (com a exceção de algumas formas da melancolia involutiva) e de mania, em seu conceito de "insanidade maníaco-depressiva" (DEL PORTO, 2004).

3.3 Evolução dos conceitos de TDM TB e especificador melancolia

Desde o início do século XX, não só a polêmica a respeito da terminologia psiquiátrica, como também as diferenças nas descrições psicopatológicas, começaram a ser debatidas. Novas classificações foram propostas desde abordagens descritivo-fenomenológicas, por Kraepelin, e como abordagens interpretativas, por Freud. Devido à grande influência do importante trabalho "Luto e Melancolia" (1915) de Freud, o interesse se concentrou, na época, mais nos fatores intrapsíquicos e cognitivos da depressão, do que em manifestações comportamentais (HOCK, 2011).

Neste período, as discussões em relação ao conceito de depressão e melancolia estavam relacionada à discussão se a depressão ser classificada como

uma doença unitária ou binária (QUINN; HARIS; KEMP, 2012). A visão unitária (depressão com entidade única e com diferentes gravidades) ganhou impulso no final de 1920. Mapother sugeriu que seria inútil uma divisão em relação à causalidade, prognóstico e tratamento devido à dificuldade de serem determinadas diferenças entre depressão endógena (autônoma) e quadros depressivos não endógenos (reativas ao ambiente). Dessa forma, o conceito de “neurose” da época foi colocado em um *continuum*, seguindo uma tradição de cunho mais psicanalítico (PARKER et al., 2013a). Ou seja a depressão endógena e a não endógena refletiam apenas uma questão de diferentes níveis de gravidade (QUINN; HARIS; KEMP, 2012).

Por um lado, a hipótese categórica defendia que a diferença entre a depressão endógena e não endógena envolvia não só a gravidade da doença, mas também um perfil de sintomas distintos. Foi Kurt Schneider que introduziu o conceito de depressão melancólica e depressão reativa (MIZUSHIMA et al., 2013). Gillespie e Henderson publicaram em 1927, um dos livros mais influentes da psiquiatria britânica, no qual defendiam a visão binária da depressão (PARKER; HADZI-PAVLOVIC, 1996). Contudo, limitações dos estudos desenvolvidos naquela época, sem análise multivariada, geraram resultados inconclusivos, o que gerou uma perda de interesse na hipótese binária (CARROL, 2012). Além disso, outro fator que embasou a visão dimensional foi o predomínio das teorias de Adolf Meyer na psiquiatria norte-americana, com enfoque biopsicossocial, no qual as doenças mentais não são facilmente acomodadas em categorias (PARKER; HADZI-PAVLOVIC, 1996). Dessa forma, houve o domínio da visão dimensional (unitária) da depressão, tanto no DSM como no CID.

Portanto, quando surgiram as primeiras tentativas de se estabelecer um diagnóstico universal para as doenças psiquiátricas tanto pela Organização Mundial da Saúde através da CID-6 (1948), como pelos manuais da Associação Psiquiátrica Americana (APA), DSM-I (1952) e DSM-II (1968), houve a abrangência de uma grande variedade de formações conceituais, o que resultou na sobreposição de muitas categorias (GOODWIN; JAMISON, 2010). As com definições dos transtornos mentais não específicas o bastante para diferenciar um transtorno do outro levariam diferentes psiquiatras a diagnósticos diferentes para o mesmo paciente (ANDREASEN; BLACK, 2009).

No DSM-I (1952) e DSM-II (1968), os critérios não eram estabelecidos com base em pesquisas empíricas e estavam baseados em compreensões psicanalíticas e, algumas vezes, de cunho político (SHORTER, 2008). A depressão era então dividida em depressão psicótica - uma condição crônica, grave, mais presente em pacientes hospitalizados - e em depressão psiconeurótica - mais associada a mecanismos de defesa contra à ansiedade (HORWITZ, 2011). Foi no DSM-II que o termo melancolia apareceu pela primeira vez, como "melancolia involutiva", mas o uso do termo "depressão melancólica" como um especificador formal foi introduzido apenas no DSM-III (WILLIAMS, 2012). Existem ainda outros termos, já em desuso, para caracterizar a melancolia como, por exemplo, depressão endógena, endogenomorfica, vital, autônoma, tipo A e típica (PARKER et al., 2010a). Destes, um dos termos que mais se popularizou foi "depressão endógena" descrito entre 1950-60 pelo grupo britânico conhecido como o grupo de Newcastle (PARKER et al., 1991), que criou a Escala de Newcastle e foi uma das escolas de grande influência na formulação do DSM-III (WILLIAMS, 2012).

Foram com os trabalhos pioneiros de Angst e Perris, na década de 1960, ambos influenciados pelas descrições de Karl Leonhard das psicoses cicloides monopolar e bipolar, que contribuíram para a separação do TDM do TB em dois transtornos distintos (PAYKEL, 2008). Isso ficou consolidado, a partir de 1980, com o DSM-III, que dividiu o antigo conceito unitário Kraepeliniano da psicose maníaco-depressiva (que visava à recorrência e ciclicidade) em TB e TDM, como se conhece hoje (HARRIS et al., 2011).

O TDM passou então a englobar tanto os sintomas da chamada depressão endógena com os sintomas das depressões chamadas reativas. Já a “depressão melancólica” foi introduzida como um especificador formal (PARKER, 2013). Essa condição ampla propôs que os transtornos depressivos compartilhariam a mesma “via final comum”, diferenciando-se apenas dimensionalmente. Até o lançamento do DSM-III, não havia suporte empírico suficiente para o modelo binário, de modo que o modelo dimensional da depressão foi implementado (HARRIS et al., 2011). No entanto, como no DSM-III, as edições subsequentes desse manual (DSM-IV e DSM-5) mantiveram o especificador “depressão maior com sintomas melancólicos” deixando, mais uma vez, essa questão em aberto (HARRIS et al., 2011).

3.4 Depressão melancólica – conceito atual

A APA lançou em 2013 a última versão do DSM (DSM-5). Apesar de várias críticas, o DSM-5 é considerado ainda o melhor constructo disponível para a classificação clínica dos “transtornos mentais” (VAN AMELSVOORT et al., 2014). Havia uma grande esperança de que o DSM-5 traria mudanças a partir de

embasamento científico, de testes biológicos e de estudos em genética molecular; contudo, o DSM-5 terminou por não ficar muito diferente de sua versão anterior (FRANCES, 2014).

Os críticos do DSM afirmam que essa situação é decepcionante porque os critérios diagnósticos são baseados em consenso ao invés de em evidências científicas. Há autores que chegam a afirmar que o DSM por ser "pragmático" e não científico, teria condenado a pesquisa biológica e farmacológica em psiquiatria ao fracasso por quase 30 anos (desde o DSM-III até o DSM-5) (NEMEROFF et al., 2013). Por um lado, eles questionam a existência de validade científica para grande parte dos cerca de 400 diagnósticos contidos no DSM-5 e, por outro, afirmam existir muitas evidências válidas para inúmeros conceitos que continuam sendo excluídos do DSM (VAN AMELSVOORT et al., 2014).

A melancolia é descrita no DSM-5 como uma das "subdivisões" dos episódios depressivos. Esses especificadores são ponderados do ponto de vista categorial (i.e. ansiosa, psicótica, melancólica, catatônica), pela possível relação etiológica (i.e. pós-parto, sazonais, atípicas) e de forma dimensional (envolvendo gravidade, cronicidade e persistência) (PARKER; BROTHIE, 2009). Pelo DSM-5, tanto os TD como os TB, em episódio depressivo com características melancólicas, ocorrem caso exista a presença de um dos critérios A: 1) perda de prazer em todas ou quase todas as atividades ou 2) falta de reatividade a estímulos prazerosos, somados a mais três dos seguintes critérios B: 1) uma qualidade distinta de humor depressivo, com prostração profunda, desespero e/ ou morosidade ou humor vazio; 2) depressão pior pela manhã; 3) despertar cedo pela manhã (pelo menos 2 horas

antes do habitual); 4) agitação ou retardo psicomotor; 5) anorexia ou perda de peso significativa; 6) culpa excessiva ou inadequada (APA, 2013).

Segundo estudos epidemiológicos, a melancolia em suas formas unipolar e bipolar afeta entre 3 a 4% da população mundial (CARROL, 2012). Para Parker, as depressões não-melancólicas seriam mais prevelentes (mais de 90% dos casos), enquanto que a depressão melancólica seria menos comum (2 a 10%) e a psicótica rara (1 a 2%) (PARKER, 2000).

Um dos maiores ECR realizado em pacientes com diagnóstico de TDM, o *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), evidenciou que 23,5% dos 2.875 participantes apresentavam características melancólicas. Esses pacientes foram caracterizados por escores mais elevados de severidade, maiores taxas de tentativas de suicídio e maiores taxas de comorbidades psiquiátricas (MCGRATH et al., 2008).

A partir do DSM-III a depressão passou a ser classificada como "maior" ou "leve" e os indivíduos que cumprem os critérios para serem diagnosticados com depressão maior podem ser classificados também como "com melancolia", se acaso cumprirem os diversos critérios (PARKER, 2012). Isso é problemático, pois o primeiro critério, "qualitativamente distinta", é bastante vago; sendo definido como um estado de humor diferente do luto, o que seria, em essência, uma definição pela negativa (algo parecido como definir futebol enquanto "não tênis"), o que pode ser interpretado de diferentes formas (JURUENA et al., 2011). O sexto critério "culpa excessiva ou imprópria" é igualmente vago, particularmente porque a maior parte dos pacientes deprimidos apresenta algum nível de culpa. Outros sintomas

"melancólicos" (por exemplo, distúrbio psicomotor, anedonia, perda de peso e culpa excessiva) também são critérios para depressão maior. Como somente quatro destes sintomas são necessários para o diagnóstico de melancolia (embora cada um seja um critério para depressão maior), a melancolia do DSM-IV e DSM-5 se sobrepõe à depressão. Mesmo que o DSM apresente uma possibilidade de qualificar subtipos de depressão, o especificador "com características melancólicas" não está suficientemente diferenciado do TD, do qual deriva (PARKER, 2012).

Parker et al. afirmam que os psiquiatras optam por intervenções terapêuticas em pacientes deprimidos de acordo com características clínicas da depressão (PARKER et al., 2013b). Isso demonstra que a visão unitária para depressão existente no DSM-III, e em suas versões posteriores, não contempla os distintos subtipos de depressão (HYETT; PARKER, 2013). Como é possível constatar, há um relativo consenso sobre um conceito binário ou heterogêneo de transtornos depressivos e poucos autores apresentaram evidências consistentes sobre um modelo unitário de depressão (HADZI-PAVLOVIC; BOYCE, 2012).

Apesar de décadas de investigação que apontam que a melancolia deveria ter um status de "transtorno" (e assim superior a um especificador), o DSM-5 a manteve como um especificador de baixa ordem e com marginalização clínica. Não foram levados em conta os estudos clínicos e laboratoriais sobre a melancolia, que demonstram homogeneidade biológica, marcadores biológicos e resposta específica a determinados tratamentos (PARKER et al., 2010a). Greenberg observou que no DSM-5 a melancolia não recebeu muita consideração por ser a única condição candidata a apresentar teste biológico, o que denotaria a falta de medidas biológicas em outras partes do DSM (GREENBERG, 2013).

Estas críticas em relação aos construtos atuais (DSM e CID), particularmente no caso dos transtornos depressivos, motivaram o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) dos Estados Unidos a criar o *Research Domain Criteria* (RDOC) um programa com o objetivo de fornecer apoio às investigações para modificar a nosologia dos transtornos mentais (CUTHBERT; INSEL, 2013). A abordagem do RDOC consiste em cinco domínios gerais (sistemas de valência negativa, sistemas de valência positiva, sistemas cognitivos, sistemas de processos sociais e excitação /sistemas de modulação). De acordo com Østergaard et al., a depressão melancólica constitui-se de uma síndrome, que segundo os critérios do RDOC estaria incluída no "sistema de valência negativa", uma vez que preencheria os 4 critérios exigidos pelo NIMH: 1) pode ser definida através de escalas como a Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens (HAM-D6), que foi obtida por estudos clínicos, considerando a opinião de especialistas como padrão-ouro; 2) há validade para o limiar que define a presença ou ausência de sintomas melancólicos; 3) sua gravidade pode ser medida/quantificada por escalas de avaliação médica e de autopreenchimento; 4) parece ser biologicamente válida, conforme demonstrado pela capacidade de resposta da HAM-D6 em intervenções farmacológicas específicas (ØSTERGAARD et al., 2014).

Nessa mesma lógica, Parker et al. propuseram um novo modelo classificatório para um entendimento funcional e estrutural dos subtipos depressivos (Figura 3), que pode ser considerado um modelo categórico-dimensional (PARKER et al., 1990). Neste modelo o transtorno depressivo (categoria geral) seria uma alteração no humor mediada por uma disfunção serotoninérgica, enquanto que na depressão melancólica, somar-se-ia a essa, uma disfunção noradrenérgica, caracterizada

distúrbio psicomotor observável (retardo ou agitação psicomotora e não interatividade) (PARKER; MANICAVASAGAR, 2005). Este seria o elemento principal para o diagnóstico de melancolia (PARKER; PATERSON, 2014). Já a depressão psicótica seria uma complicação da melancolia, na qual além do distúrbio serotoninérgico e noradrenérgico, haveria também uma disfunção dopaminérgica, responsável pelos sintomas psicóticos (SNOWDON, 2013; THULIE et al., 2005).

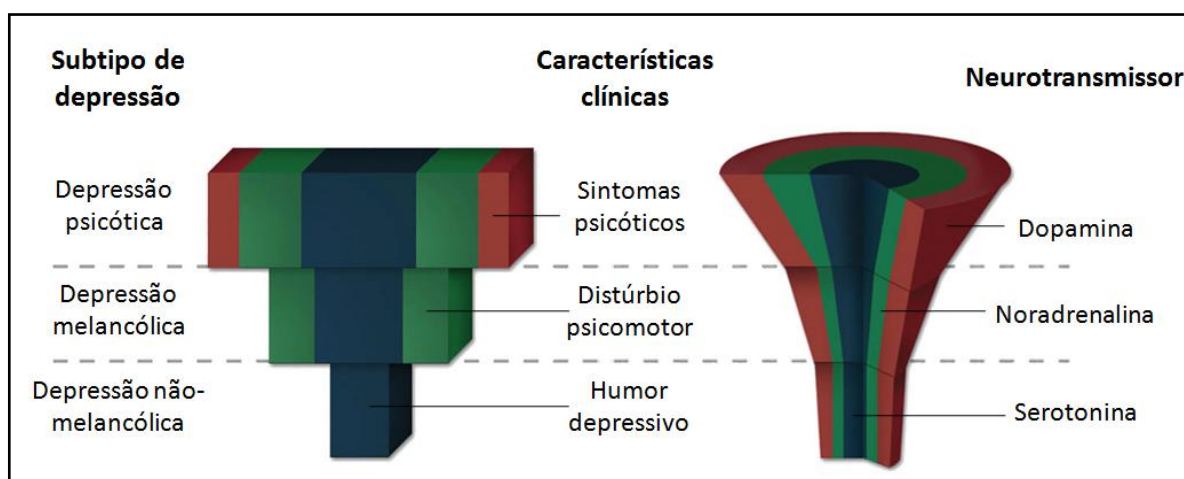


Figura 3 - Modelo estrutural e funcional dos três principais subtipos de depressão.
Fonte: Adaptado de Parker e Manicavasagar (PARKER; MANICAVASAGAR, 2005)

Dessa forma, na melancolia haveria um maior envolvimento dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico do que o sistema serotoninérgico sozinho. Ainda, as alterações psicomotoras e anedonia poderiam estar relacionados ao sistema dopaminérgico, em contraste com outros sintomas de TDM, tais como o sono e perturbações do apetite, que poderiam ter mais relação com neurotransmissores serotoninérgicos e/ou noradrenérgicos (QUINN; HARIS; KEMP, 2012). Este modelo explicaria os achados de diversos estudos em pacientes melancólicos, os quais têm evidenciado menor eficácia dos inibidores seletivos da receptação de serotonina

(ISRS) que os demais, que, por sua vez, são menos eficazes do que os antidepressivos (AD) de amplo espectro de ação (AD tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase) ou antipsicóticos atípicos associados a os AD (PARKER, 2013). Segundo Carroll, o fato de que, em alguns estudos, os AD terem sido pouco mais efetivos que o placebo, ocorreria devido à negligência, dos últimos 30 anos, em separar de forma mais clara os subtipos de depressão (CARROL, 2012).

Segundo Rush e Weissenburger existiriam alguns marcadores biológicos da melancolia como o aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (hipercortisolemia), melhor resposta a AD tricíclicos e eletroconvulsoterapia, a não supressão no teste de supressão com dexametasona e a menor latência de sono REM (*rapid eyes movement*) em comparação com depressões não-melancólicas. Pacientes melancólicos respondem pouco ao placebo, às psicoterapias ou a intervenções sociais (RUSH; WEISSENBURGER, 1994).

Tem sido demonstrado que os pacientes com depressão melancólica apresentam períodos depressivos mais longos, são menos propensos a ter transtornos de ansiedade, apresentam menos estressores no decorrer da vida e apresentam estilos de personalidade com menor predisposição à depressão e são mais propensos a tentar o suicídio (PARKER et al., 2013a). Pacientes com melancolia apresentam história familiar positiva de mania ou melancolia em cerca de 20% dos casos, contra apenas 5% das depressões não melancólicas (CARROL, 2012).

4 Estados mistos

Desde a antiguidade até a metade do século XIX foram realizadas diversas descrições sobre a melancolia, muitas das quais seriam hoje consideradas estados mistos (KOUKOPOULOS et al., 2007). No final do século XIX, através dos trabalhos de Kraepelin e Weigandt, os estados mistos receberam um maior destaque (DEL PORTO, 2004). Weigandt foi o primeiro a empregar o termo "depressão agitada" para designar um dos estados mistos, dando-lhe precisa descrição clínica. Kraepelin, na oitava edição de seu Tratado, classificou os estados mistos de forma muito semelhante à adotada por Weigandt, na qual haveria a combinação de elementos da sintomatologia depressiva e maníaca (KOUKOPOULOS; KOUKOPOULOS, 1999).

Tanto Weigandt como Kraepelin dividiram a atividade psíquica nos domínios do afeto, da volição e do intelecto, com base na tradição Platônico-Aristotélica. Nos estados "puros", maníacos ou depressivos, os três domínios encontram-se alterados na mesma direção. Nos estados mistos, ao contrário, há alterações em diferentes direções, considerando as áreas do afeto, da atividade e do pensamento (DEL PORTO, 2004). Os 6 estados mistos propostos por Kraepelin são: mania depressiva ou ansiosa, depressão agitada, mania com pobreza do pensamento, mania com estupor, depressão com fuga de ideias e mania inibida (SUPPES; OSTACHER, 2017), conforme (Tabela 2).

	HUMOR	ATIVIDADE	PENSAMENTO
Mania depressiva	Deprimido	Maníaca	Maníaco
Depressão excitada	Deprimido	Maníaca	Deprimido
Mania com pobreza de pensamento	Maníaco	Maníaca	Deprimido
Estupor maníaco	Maníaco	Deprimida	Deprimido
Depressão com fuga de ideias	Deprimido	Deprimida	Maníaco
Mania inibida	Maníaco	Deprimida	Maníaco

Tabela 2 - Classificação dos estados mistos segundo Kraepelin.
 Fonte: Adaptado de Tung (TUNG, 2007).

Após os trabalhos basilares de Kraepelin e Weigandt, não somente o interesse sobre os estados mistos diminuiu como o próprio conceito unitário da insanidade maníaco-depressiva de Kraepelin recebeu grande oposição (ANGST; MARNEROS, 2001). No DSM-I e DSM-II as descrições dos estados mistos eram muito vagas (VERDOLINI et al., 2014).

Cinquenta anos após Kraepelin, Leonhard defendeu que a polaridade seria a base para o diagnóstico. Seus trabalhos influenciaram o DSM-III, que foi considerado por muitos como um construto neo-Kraepeliniano. Na verdade, o DSM-III deveria ser chamado de neo-Leonhardiano, pois implementou a dicotomia entre TDM e TB, ao invés do continuum da insanidade maníaco-depressiva de Kraepelin (KOUKOPOULOS; SANI; GHAEMI, 2017). A insanidade maníaco-depressiva descrita por Kraepelin era um conceito abrangente, no qual a recorrência era muito mais importante para o diagnóstico do que a polaridade (SUPPES; OSTACHER, 2017).

Como o DSM-III enfatizou a polaridade como base para o diagnóstico do TB, houve uma dificuldade para explicar e acomodar os estados mistos. Nos estados mistos descritos por Kraepelin há a combinação de sintomas de ambos os pólos,

portanto, em pacientes com sintomas mistos não seria possível realizar o diagnóstico de TB através dos pólos de humor, pois eles não podem ser suficientemente distinguidos (KOUKOPOULOS; SANI; GHAEMI, 2017).

O diagnóstico de transtorno bipolar misto pelo DSM-III exigia a presença de todos os sintomas de depressão e de mania, que poderiam ocorrer ao mesmo tempo ou alternando-se no curso de alguns dias (APA, 1980)(CASSIDY et al., 1997). O DSM-IV manteve a mesma abordagem do DSM-III em relação aos estados mistos, mas introduziu o termo “episódio misto”, que exigia a presença de todos os critérios de mania e depressão, por pelo menos 1 semana (VERDOLINI et al., 2014). Essa exigência acabou tornando essa condição mais rara e restritiva (KOUKOPOULOS; SANI; GHAEMI, 2017). Somente pacientes com episódios maníacos poderiam apresentar episódio misto, o que excluía o diagnóstico de episódios maníacos associado a alguns sintomas de depressão, das depressões mistas e pacientes em hipomania com sintomas mistos (SWANN, 2017). Autores afirmam que os critérios diagnósticos do DSM-IV para o episódio misto não foram baseados em nenhuma evidência científica (KOUKOPOULOS; SANI; GHAEMI, 2017)

Segundo Swann, nos estudos de Weigandt, mais de 60% dos pacientes com a insanidade maníaco-depressiva apresentavam sintomatologia mista (SWANN, 2017). Se fossem aplicados os critérios do DSM-III, apenas 10% dos pacientes receberiam o diagnóstico de episódio misto (GOODWIN; JAMISON, 2007).

Estudos demonstraram que em até 66% dos estados mistos o início dos sintomas ocorre com depressão, principalmente em mulheres (BALDESSARINI; TONDO; VISIOLI, 2014; DABAN et al., 2006) Não existe ainda consenso sobre a

prevalência dos estados mistos em relação ao gênero (SANI et al., 2014). Os estados mistos apresentam menores taxas de remissão, maior risco de suicídio, maior comorbidade com transtornos de ansiedade, por uso de substâncias e doenças clínicas (BALDESSARINI; TONDO; VISIOLI, 2014; PERUGI et al., 2000) A resposta dos estados mistos aos tratamentos medicamentosos são inferiores do que nos estados “puros” (FAGIOLINI et al., 2015; FOUNTOULAKIS et al., 2012).

Como no DSM-IV somente os pacientes bipolares tipo I poderiam apresentar episódio misto, esse diagnóstico era considerado uma forma de mania (SWANN et al., 2009). Segundo Swann, a formulação de mania mista do DSM-IV é problemática, pois exige a associação de mania com a síndrome depressiva completa (SWANN et al., 1997). Evidências clínicas demonstraram, por exemplo, que apenas dois sintomas depressivos em um episódio maníaco podem alterar a resposta do tratamento (SWANN et al., 1997). Existem também evidências crescentes de que a depressão mista é clinicamente importante e pode ser tão prevalente quanto a mania mista (BENZAZZI, 2001).

4.1 Depressão mista ou agitada

Nos últimos 25 anos, houve um novo interesse pela depressão mista devido às suas importantes implicações diagnósticas e terapêuticas (MAINA et al., 2013). Vários autores com longa experiência em TB concordam que a depressão mista deve ser diferenciada da depressão "pura" (AKISKAL, 1992a; KOUKOPOULOS et al., 2005; PERUGI et al., 1997). Koukopoulos e colaboradores realizaram uma revisão que destacou a inadequação dos critérios diagnósticos para a identificação

da depressão mista e reiteraram a urgência de definir novos critérios (KOUKOPOULOS et al., 2005).

McElroy et al. definiram a mania disfórica pela presença de três ou mais sintomas de TDM durante um episódio maníaco ou hipomaníaco completo pelos critérios do DSM-III-R (MCELROY et al., 1992). Akiskal descreveu estados mistos no transtorno bipolar I, II e III (AKISKAL, 1992b). Sua contribuição mais relevante foi a descrição de que os estados mistos emergem quando um episódio afetivo se manifesta sobre um temperamento de polaridade oposta (AKISKAL, 1992b). Cassidy et al. criaram os Critérios de Cincinnati, que exigem, para a mania mista, a presença dos sintomas completos de mania pelo DSM-III e dois ou mais dos seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, sentimentos de culpa, ideação suicida, cansaço e ansiedade (CASSIDY et al., 2000). Os critérios de Pisa-San Diego são mais complexos e baseiam-se na presença de um estado de instabilidade emocional, com a alternância de sintomas depressivos e maníacos mais alterações do humor, do fluxo de pensamento, do conteúdo do pensamento, de distúrbios perceptivos e de motricidade associados a características de temperamento (PERUGI et al., 1997).

A depressão mista já foi descrita em pacientes com transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar II e TDM. (BENAZZI, 2004; PERUGI et al., 1997; SATO et al., 2003). As estimativas da prevalência da depressão mista variam amplamente (20%-80%) de acordo com os critérios aplicados (BENAZZI; KOUKOPOULOS; AKISKAL, 2004; BENAZZI, 2008; GOLDBERG et al., 2009). As depressões mistas apresentam início mais precoce, maior prevalência de história familiar de TB, de comportamento suicida, de comorbidades psiquiátricas, maior chance de mudança de diagnóstico

para TB e pior resposta aos antidepressivos, do que as depressões “puras” (AKISKAL et al., 2005; BENAZZI; KOUKOPOULOS; AKISKAL, 2004; FIEDOROWICZ et al., 2012).

De certa forma, o DSM-5 (APA, 2013) buscou um retorno ao conceito de *continuum* defendido por Kraepelin através da inclusão do especificador “características mistas” no TDM, na depressão bipolar e na mania/hipomania. Essa classificação categórico-dimensional representa uma grande mudança em relação ao DSM-IV. No DSM-5 são necessários pelo menos 3 sintomas do pólo oposto para o diagnóstico de especificador com características mistas (TOHEN et al., 2017). Em um estudo com bipolares, com diagnóstico pelos critérios do DSM-IV, foi realizada uma reclassificação diagnóstica para os critérios do DSM-5. Neste estudo a prevalência de pacientes bipolares com sintomas mistos aumentou de 6,0% com o DSM-IV para 19,6% com o DSM-5 ($p < 0,001$) (SHIM; WOO; BAHK, 2015).

Apesar de o DSM-5 ter buscado uma valorização dos estados mistos, existem críticas sobre a definição dos estados mistos nesta versão do DSM. Estudos têm demonstrado que a depressão mista é frequentemente caracterizada por um humor marcadamente irritável e por agitação psíquica ou psicomotora, apesar disso, estes sintomas foram excluídos no diagnóstico da depressão com características mistas do DSM-5 (PACCHIAROTTI et al., 2011; MAJ et al., 2003). Segundo pesquisadores, a agitação psicomotora seria um critério fundamental para o diagnóstico do estado depressivo misto ou depressão agitada (KOUKOPOULOS; SANI; GHAEMI, 2017). A exclusão de tais sintomas pode contribuir para que muitos pacientes com depressão mista não sejam diagnosticados, nem recebam tratamento adequado (PERUGI et al., 2015).

Os estados mistos constituem uma síndrome complexa e heterogênea (AZORIN et al., 2013). Ainda não ha consenso em relação aos critérios diagnósticos dos estados mistos e, dentre eles, a depressão mista. Muitas questões necessitam uma melhor compreensão, com suas conseqüentes implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas (VÁZQUEZ et al., 2018).

5 Uso de escalas em psiquiatria

A psiquiatria clínica é uma das especialidades médicas que mais se modificou ao longo do século XX, tendo integrado saberes de várias áreas como, por exemplo, a psicologia, a sociologia, a antropologia, a filosofia, a farmacologia, a neuroanatomia e as neurociências (TRIVEDI; GOEL, 2006).

Conforme descrito, no DSM I e II os critérios dos transtornos mentais não eram estabelecidos com base em pesquisas empíricas (SHORTER, 2008). A falta de validade clínica fez com que a psiquiatria fosse considerada por muitos anos como uma área “atípica” da medicina (BECH, 2012). Em contrapartida a estes modelos de compreensão dos transtornos mentais, o DSM-III, publicado em 1980, foi proclamado como um manual a-teórico, baseado em princípios de testabilidade e verificação a partir dos quais cada transtorno seria identificado por critérios acessíveis à observação e mensuração empíricos, o que contribuiu para a paulatina ascensão da psiquiatria biológica (RUSSO; VENÂNCIO, 2004).

É importante salientar, contudo, que este processo se iniciou muito antes, na década de 1950, com a “revolução” psicofarmacológica. O surgimento dos psicofármacos possibilitou não só melhorias no tratamento, mas incluiu mudanças

fundamentais na conceituação da maioria dos transtornos psiquiátricos, no seu diagnóstico e categorização, nos modelos de pesquisa sobre a natureza das doenças psiquiátricas, na educação psiquiátrica, nos métodos das avaliações terapêuticas e na organização da psiquiatria moderna como especialidade médica clínica e acadêmica (MAYES; HORWITZ, 2005). A partir da descoberta dos psicofármacos, surgiu a necessidade do desenvolvimento de escalas de mensuração de sintomas e de avaliação dos efeitos das medicações psiquiátricas. Apesar do uso de escalas de avaliação psicológicas ter ocorrido desde o final do século XIX, o uso sistemático de instrumentos de avaliação utilizados pela psiquiatria se consolidou a partir das décadas de 1950 e 1960 (HAMILTON, 1976), época considerada a “fase de ouro” da construção dos instrumentos de avaliação (NORONHA; ALCHIERI, 2002).

Mas, somente em 1987, com a publicação da monografia de Feinstein sobre a clinimetria, é que este campo da ciência foi melhor caracterizado, tendo como foco a avaliação clínica em detrimento de avaliações laboratoriais em ensaios clínicos. A clinimetria é a área que se ocupa de índices, domínios ou instrumentos utilizados para descrever ou medir sintomas, sinais físicos ou outros fenômenos clínicos (FEINSTEIN, 1987).

Na década de 1990, Engel (ENGEL, 1977) definiu que a característica fundamental da ciência clínica é a observação (visão externa), introspecção (visão interna), e o diálogo (entrevista), o que formam a tríade metodológica para o estudo clínico e para processamento científico de dados do paciente. As ferramentas utilizadas na medição deste fenômeno são chamadas de índices ou instrumentos clínimétricos, que não são mais do que uma classe de informação expressa em

escalas de categorias ou variáveis. Esses instrumentos são responsáveis por medir os componentes clínicos que são de particular importância para o médico, em um paciente específico, com uma entidade clínica específica (GARCÍA et al., 2011).

Apesar disso, existem opositores ao uso do termo clinimetria como Streiner, que defende o abandono de seu uso ou sua utilização como sinônimo de psicometria. Segundo este autor, o termo clinimetria confunde as pessoas que não são conhecedoras do assunto, pois ela não é uma nova ciência, mas sim um subconjunto de avaliações que fazem parte da psicometria, termo que já é usado há muito mais tempo (STREINER, 2003).

Porém, outros pesquisadores afirmaram que a psicometria e a clinimetria são "dois lados da mesma moeda", ou seja, dois métodos de avaliação independentes, que trabalham juntos. Por um lado, na ausência da clinimetria, seria pouco provável que a medicina se envolvesse com métodos de avaliação e por outro, a psicometria não é uma disciplina que normalmente leva em conta as preocupações clínicas. Outrossim, eles afirmam que a clinimetria é mais ligada à análise de conteúdo, enquanto a psicometria tem o foco na estatística e matemática, o que sugere que os dois métodos usam critérios diferentes para estabelecer uma avaliação (DE VET; TERWEE; BOUTER, 2003; NIERENBERG; SONINO, 2004). A clinimetria fornece as ferramentas necessárias para avaliação de um problema clínico específico e evita o uso de métodos desenvolvidos para outras disciplinas como a psicologia e a educação (BAROFSKY, 2012).

Nas últimas décadas, a clinimetria desenvolveu-se de forma importante, não só por causa do grande número de manifestações clínicas presentes no fenômeno

clínico humano e que podem ser quantificadas, mas também pelo grande número de funções que esses instrumentos têm oferecido ao médico. Atualmente a utilização de escalas tem aumentado de modo que se tornou quase impossível ler-se um periódico psiquiátrico sem encontrar, pelo menos, um artigo que envolva a utilização de uma escala (HAMILTON, 1976).

No entanto, com o desenvolvimento de múltiplos índices ou instrumentos clinimétricos projetados para medir, de diferentes maneiras, as mesmas variáveis clínicas, há atualmente uma enorme quantidade de redundância. Portanto, é muito importante que o médico entenda a estrutura interna desses instrumentos clinimétricos: como eles foram projetados e construídos, quais são os elementos que os compõem, quais funções e quais propriedades eles oferecem, especialmente se eles são válidos, úteis para o que foram projetados e consistentes. Com estas informações, pode-se tomar decisão qual o instrumento mais adequado para quantificar o fenômeno clínico específico (GARCÍA et al., 2011).

6 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

A escala mais utilizada para avaliação da gravidade da sintomatologia depressiva é a HAM-D hetero-aplicável (HAMILTON, 1960). Khan et al. revisaram ensaios clínicos randomizados (ECR) duplo-cego, com AD controlados por placebo, realizados entre 1981 e 2008 e observaram que a HAM-D foi a escala mais usada na maioria dos estudos, sendo considerada pela psiquiatria o “padrão-ouro” (KHAN et al., 2010).

Originalmente Hamilton (1960) criou a HAM-D para caracterizar os estados depressivos, sua gravidade e para ser usada nos ECR com AD, que na época se tornaram a principal medida científica de avaliação de tratamento (HAMILTON, 1960). Ao desenvolver sua escala de depressão Hamilton teve como base as entrevistas realizadas por ele com pacientes deprimidos e seus familiares, além das descrições originais de depressão de Kraepelin (BECH, 2009).

A escala original era composta por 21 itens, mas em seus estudos posteriores Hamilton retirou os quatro últimos itens (despersonalização/desrealização, variação diurna, sintomas paranoides e obsessivo-compulsivos), porque além de serem menos frequentes eles contribuíam para definir o tipo de depressão e não sua intensidade. Existe uma versão composta por 24 itens, com seguintes itens adicionais: desamparo, desesperança e desvalia (MORENO; MORENO, 1998). A maior versão contém 36 itens, mas existem ainda, outras modificações propostas, incluindo a redução de itens, diferentes pontos de corte e sua modificação em uma escala autoaplicável (WILLIAMS, 2001), além de um guia estruturado para a entrevista da HAM-D, o que permite uma melhora na confiabilidade dos itens (WILLIAMS, 1988). A HAM-D foi traduzida para diversas línguas e há atualmente mais de 20 versões disponíveis para uso (BAGBY et al., 2004).

A versão mais utilizada da HAM-D é a escala de 17 itens, que passou a ser utilizada para definir a resposta clínica em estudos quando há a diminuição de 50% da pontuação inicial da HAM-D-17 (SANTEN et al., 2008). Conforme anexo 1 os itens da HAM-D 17 englobam as categorias de humor (item 1), cognitivas (itens 2, 3, 17), somáticas (itens 4,5,6,12,13,14,15 e 16), motores (itens 8 e 9), sociais (item 7) e de ansiedade (itens 10 e 11). Logo, os aspectos cognitivos e somáticos representam

50% da pontuação total da escala, enquanto que 16% se referem a sintomas ansiosos e 8% ao humor (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBÜHLER, 2015).

Os itens são pontuados de 0 a 2, 3 ou 4, com pontuação total de 52 pontos. Os sintomas são avaliados em relação à última semana da aplicação da escala (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBÜHLER, 2015). A escala não possui ponto de corte específico, mas convencionou-se utilizar a pontuação acima de 24 para classificar pacientes muito graves, de 19 a 23 pontos depressão grave, 14 a 18 grau moderado, 8 a 13 grau leve e abaixo de 7 indivíduos normais, ou em remissão (BLACKER, 2009).

Recomenda-se que a HAM-D seja utilizada em pacientes adultos, (entre 18-59 anos) e segundo Hamilton o tempo ideal de aplicação seria de 30 minutos. A HAM-D-17, bem como suas versões reduzidas ou subescalas, são instrumentos de domínio público. É importante levar-se em conta que a HAM-D não deve ser aplicada na população geral, tampouco para fins diagnósticos, demanda treinamento antes de ser aplicada, exigindo do aplicador conhecimentos mínimos sobre o instrumento e sobre a sintomatologia depressiva. Recomenda-se ainda que sejam feitas avaliações com pelo menos dois avaliadores e para se obter um escore adequado é essencial que o aplicador pontue imediatamente após a resposta do paciente (BLACKER, 2009; GORENSTEIN; WANG; HUNGERBÜHLER, 2015).

Devido ao tempo de publicação da HAM-D17 e seu amplo espectro de utilização, diferentes estudos de confiabilidade foram realizados. Bagby et al. avaliaram 50 estudos de confiabilidade incluídos na base de dados Medline entre 1980 e 2003, com índices de consistência interna variando entre 0,46 e 0,97,

coeficiente de correlação intraclasse entre 0,46 e 0,99 e na avaliação de teste-reteste a confiabilidade variou entre 0,81 e 0,98 (BAGBY et al., 2004). Já outro estudo de confiabilidade por meio do coeficiente alfa de 35 estudos, publicados entre 1978 e 2004 na base de dados Psychinfo, os coeficientes variaram entre 0,41 a 0,89, ou seja, baixos a altos (LÓPEZ-PINA; SÁNCHEZ-MECA; ROSA-ALCÁZAR, 2009).

6.1 Avaliações das propriedades psicométricas da versão brasileira da HAM-D17

Em uma revisão com 656 estudos publicados que entre 1966 e 2009, nove de um total de 49 instrumentos para avaliar a sintomatologia depressiva estiveram presentes em 91,2% dos estudos, sendo a HAM-D17 a escala mais utilizada, com dados semelhantes nos estudos brasileiros (AROS; YOSHIDA, 2009).

No primeiro estudo com a HAM-D17 no Brasil em 1980, os autores avaliaram a intensidade dos níveis depressivos, correlacionando com a Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e a escala visual análoga do humor, encontrando baixa sensibilidade da HAM-D-17 em detectar a intensidade da sintomatologia depressiva (DRATCU; RIBEIRO; CALIL, 1987). Já em outro estudo posterior, foi realizada a tradução e validação no Brasil da HAM-D17, aplicada em 63 estudantes universitários bilíngües (CARVALHO et al., 1993), mas sua adaptação para a população brasileira foi realizada por Freire et al., que avaliaram 231 pacientes com TDM, depressão bipolar e controles. Segundo estes pesquisadores, a HAM-D foi capaz de diferenciar os pacientes com depressão, uma vez que eles apresentaram

características significativamente diferentes do grupo de controle (FREIRE et al., 2014). Os resultados indicaram que o ponto de corte 9 pontos na escala foi capaz de discriminar os indivíduos, com depressão, com sensibilidade de 0,90 e especificidade 0,91, valor diferente do recomendado para a versão original em inglês e da que vem sendo usado nos estudos brasileiros. Quanto à análise de conteúdo dos itens, apesar de não haver concordância entre os peritos, diferenças em relação ao vocabulário foram apontadas em sete questões da versão da escala usualmente utilizada no Brasil (FREIRE et al., 2014). Além disso, existe também uma tradução validada do guia de entrevista semiestruturada da HAM-D para o português brasileiro (HENRIQUE-ARAÚJO, 2014).

Enquanto isso, Carneiro et al. investigaram a confiabilidade da HAM-D17 em 91 pacientes (52 com TB e 39 com TDM) submetidos a tratamento farmacológico (CARNEIRO; FERNANDES; MORENO, 2015). Os resultados indicaram boa confiabilidade interna com coeficientes alfa de Cronbach de 0,83 no início do tratamento e 0,85 na avaliação final, já os coeficientes de correlação intraclasse variaram entre 0,70 e 0,85. Já em outro estudo, foram incluídos 130 pacientes deprimidos, com o objetivo de avaliar a estrutura fatorial da versão brasileira HAM-D17 em comparação a versão francesa (FLECK et al., 2004). Os pesquisadores concluíram que o instrumento apresentou uma estrutura fatorial similar, com um modelo de quatro fatores na versão francesa e seis na versão brasileira.

6.2 Limitações da HAM-D 17

A HAM-D17 foi criada por Hamilton através da Teoria Clássica dos Testes (TCT), sendo que em seu primeiro estudo o autor identificou que a escala apresentava 3 fatores, divididos como: 1) depressão geral; 2) agitação 3) retardo e insônia (HAMILTON, 1960). Em um estudo posterior, Hamilton encontrou 4 fatores, não nomeados (HAMILTON, 1967). Cabe salientar, que no primeiro estudo, a população era homogênea (pacientes internados e com depressão mais grave), enquanto que no estudo posterior foram incluídos também pacientes ambulatoriais. Segundo Freire et al., existem vários estudos que identificaram a presença de diferentes dimensões que compõe a HAM-D17, variando de 4 a 8 (FREIRE et al., 2014). Essa variação nos fatores da escala, em diferentes estudos, ocorre em consequência da variação da homogeneidade da amostra, o que consiste em uma limitação do método matemático da TCT (BECH, 2012). A TCT, através da análise fatorial, permite a avaliação dos traços latentes (conjunto menor de variáveis que explicam aspectos comuns ao conjunto original) e estrutura de uma escala, mas não de sua dimensionalidade, ou seja, o uso de sua pontuação total como uma medida estatisticamente válida (BAGBY et al., 2004; BECH et al., 2011).

Portanto, apesar de ser amplamente utilizada, recentemente, alguns estudos têm questionado a soberania da HAM-D17 (BAGBY et al., 2004; BECH et al., 1981; LICHT et al., 2005; ZIMMERMAN et al., 2005). As principais críticas são referentes à sua validade de construto da HAM-D17, uma vez que em vários estudos foi demonstrado que ela representa uma medida multidimensional, incluindo mais sintomas do que a sintomatologia nuclear ou central que definem a depressão, além de críticas quanto a sua sensibilidade para caracterizar adequadamente a mudança

clínica de pacientes depressivos em tratamento e a dificuldade para se definir remissão de forma empírica baseada nos pontos de corte (BAGBY et al., 2004; BALLESTEROS et al., 2007; SANTOR; COYNE, 2001; ZIMMERMAN et al., 2005). Inúmeras pesquisas sobre seus possíveis pontos de corte foram desenvolvidas, o que dificulta a padronização dos dados e a comparação dos resultados obtidos de maneira mais uniforme (GORENSTEIN; WANG; HUNGERBÜHLER, 2015).

Além disso, alguns itens da escala demonstram baixas taxas de confiabilidade em análise de teste-reteste e intraclasse. Estas afirmações são apoiadas pelos dados de metanálises que indicaram que determinados itens da HAMD-17 são menos sensíveis para medir a gravidade dos sintomas, sugerindo que a HAMD-17, não seria uma escala ideal para pesquisas (BAGBY et al., 2004). Isso foi também demonstrado em um estudo que comparou HAM-D17 com o *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS-C28), visto que este último demonstrou ser mais sensível do que a HAM-D17 tanto na detecção de alterações do TDM no decorrer do tratamento, bem como na identificação dos sintomas nos diferentes níveis de gravidade, principalmente em pacientes com sintomas leves de depressão (HELMREICH et al., 2011).

A avaliação da eficácia dos fármacos AD necessita de escalas de classificação adequadas para medir a gravidade da depressão (LICHT et al., 2005), ou seja, é necessário que a escala demonstre se houve melhora na gravidade do transtorno após o tratamento ou ainda permita identificar qual o tratamento mais eficaz, caso sejam avaliados diferentes medicações. Por isso, a pontuação total obtida nestas escalas deve refletir a soma dos itens, os quais devem contribuir de maneira individual e em forma de ranking ou ordenação conforme a gravidade da

doença. Isto só ocorre quando a escala preenche os critérios de unidimensionalidade (também conhecidos como homogeneidade ou escalabilidade) (BECH; KAJDASZ; PORSDAL, 2006).

A escalabilidade pode ser avaliada através de análises da chamada psicometria moderna ou Teoria de Resposta ao Item (TRI), que teve como precursor Georg Rasch (1960). A análise de Rasch é um modelo da teoria paramétrica e segundo seu autor, só deveria ser realizada após a escala ter sido considerada clinicamente válida (BECH, 2012). Em contraste com os modelos da teoria paramétrica, a análise não-paramétrica de Mokken não exige qualquer suposição a respeito da distribuição do traço latente na população ou sobre os parâmetros dos itens. Licht et al. avaliaram a HAM-D17 tanto por análise de Rasch como por análise de Mokken e identificaram que ela não apresentou propriedades de unidimensionalidade (LICHT et al., 2005).

No estudo de Bagby et al. foram revisados os parâmetros de validade da escala, demonstrando que a validade de conteúdo da HAM-D17 não é equivalente aos critérios diagnósticos atuais, o instrumento não apresenta validade adequada em comparação com outras escalas (convergência discriminante), e sua validade preditiva mostra-se muito variável devido a multidimensionalidade de seu construto (BAGBY et al., 2004), dificultando sua confiabilidade ao ser aplicada em paciente com sintomas somáticos significativos, por exemplo.

Ainda, em função de os itens da HAM-D17 enfatizarem aos sintomas somáticos em detrimento dos sintomas cognitivos ou afetivos, há muitas críticas quanto ao seu uso para avaliação da eficácia de AD, uma vez que os efeitos

colaterais mais comuns de algumas medicações são classificados como sintomas depressivos pela HAM-D17. É o caso dos AD tricíclicos, mirtazapina e de alguns antipsicóticos atípicos, que podem provocar sedação e aumento de peso, sintomas estes que confundem as análises da eficácia dos AD, uma vez que a HAM-D17 apresenta três itens de insônia e dois itens sobre perda de apetite e peso. Já os ISRS e os inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina, podem provocar náuseas, constipação e disfunção sexual, sintomas que também serão classificados como piora da depressão pela HAM-D17, que contém itens pertencentes de sintomas gastrointestinais e genitais (BECH, 2001; HOOPER; BAKISH, 2000; ØSTERGAARD; BECH; MISKOWIAK, 2016). Além disso, estão presentes na HAM-D17 itens de sintomas de agitação, hipocondríacos e de ansiedade somática, que juntos com outros citados, compõe os 9 itens da HAM-D9. Estes itens são pouco específicos para a avaliação dos sintomas depressivos, pois avaliam sintomas fisiológicos gerais, fora os outros dois itens de ideação suicida e consciência da doença (WILLIAMS, 2001).

Em resumo, tem sido demonstrado em diversos estudos que HAM-D17 não poderia ser considerada uma escala com propriedades clinimétricas adequadas, pois ao ser criada por Hamilton não apresentou validade de clínica e tão pouco validade de constructo. Em função de todas estas questões levantadas, alguns pesquisadores têm sugerido que a HAM-D17 não é um instrumento ideal para ser usada em ECR de avaliação de AD (BAGBY et al., 2004; LECRUBIER; BECH, 2007; LICHT et al., 2005).

7 A escala HAM-D6

Buscando a solução para estas críticas, foram criadas várias subescalas baseadas na HAM-D-17 (BALLESTEROS et al., 2007). Entre as versões abreviadas da escala de Hamilton, a mais utilizada é a HAM-D6 que foi desenvolvida por Bech et al. em 1975, quando estes pesquisadores fizeram o primeiro estudo sobre a validade clínica da HAM-D17, através do auxílio psiquiatras experientes (BECH et al., 1975). Dessa forma, eles encontraram que a validade clínica pode ser obtida apenas em 6 dos itens da HAM-D17, os quais passaram a constituir a HAM-D6: item 1, humor deprimido; item 2, sentimentos de culpa; item 7, trabalho e interesses; item 8, retardo psicomotor; item 10, ansiedade psíquica; item 13, sintomas somáticos gerais (BECH et al., 1975). Posteriormente, em outro estudo, em 1981 foi avaliada a validade de constructo da HAM-D17, pela TRI através da análise de Rasch, mas apenas os itens da HAM-D6 demonstraram ser uma medida unidimensional a sintomatologia depressiva (BECH et al., 1981).

Existem diversos outros estudos que comparam a unidimensionalidade da HAM-D6 com da HAM-D17 e da MADRS, (BECH et al., 2014; PRISCIANDARO; TOLLIVER, 2016) confirmando que apenas a HAM-D6 é uma escala unidimensional, inclusive para avaliar pacientes com depressão bipolar (HOLMSKOV et al., 2017; MARTINY et al., 2013). Além disso, a HAM-D6 apresenta propriedades de transferibilidade, que é definida como a capacidade de uma escala medir uma única dimensão várias vezes em determinado período de tempo de tratamento, sem sofrer variações devido à idade ou ao gênero (BECH et al., 1984). Isto é extremamente importante quando se analisa em ECR a resposta ao tratamento, ou seja, a mudança de gravidade ao longo do tempo e validade externa (EMBRETSON, 1991).

Neste contexto, foi verificado se o aumento da gravidade é distribuído igualmente entre todos os itens da HAM-D17 ou se ocorria mais devido ao aumento dos itens presentes na HAM-D6, os resultados evidenciaram que a maior a pontuação na HAM-D6 ocorreu nos pacientes mais graves (CALDIERARO et al., 2014).

Estudos têm demonstrado que a HAM-D6 apresenta ponto de corte de 5, como definidor de remissão (ausência de sintomas) (KYLE et al., 2016; TIMMERBY et al., 2017). O intervalo de pontuação da HAM-D-6 varia de 0 a 22, enquanto que o intervalo de pontuação da HAM-D-17 vai de 0 a 52. Logo, os itens contidos na HAM-D6 são responsáveis por aproximadamente 35% da HAM-D-17, porém ao se avaliar pacientes com sintomas depressivos pela HAM-D17, os 6 itens da HAM-D6 são responsáveis por 50% da pontuação geral da versão completa da escala (BECH, 2011).

No estudo STAR*D o tratamento com citalopram pode ser considerado um exemplo de baixa resposta ao tratamento (KHAN; BROWN, 2015), pois ao usar a definição convencional de remissão pela HAM-D-17 como pontuação <8, apenas 36% dos pacientes obtiveram remissão. No entanto, ao usar um escore <5 na HAM-D-6 como a definição de remissão no mesmo estudo, quase 45% dos pacientes obtiveram remissão ($p < 0,001$) (ØSTERGAARD et al., 2014).

Recentemente surgiu uma polêmica sobre os tamanhos de efeito de AD em ECR (JAKOBSEN et al., 2017). Em um estudo, que incluiu uma revisão sistemática e metanálise, foram questionados os pequenos efeitos benéficos dos ISRS, pois os resultados mostraram que a diferença média entre os pontos da escala HAM-D17 nos grupos que receberam ISRS em relação ao placebo foi de apenas -1,94 pontos

(IC 95% -2,50 a -1,37; $p < 0,00001$). Entretanto, existem graves problemas ao se considerar a HAM-D17 como medida de avaliação de ISRS, dado que a questão não está na baixa eficácia dos AD, mas nas questionáveis propriedades psicométricas da HAM-D17 (ØSTERGAARD, 2017). Conforme já mencionado, a HAM-D17 não pode ser considerada como uma medida clinicamente válida de avaliação de gravidade do TDM (BAGBY et al., 2004). Uma alternativa para isso seria o uso da HAM-D6, pois em uma revisão sistemática foi encontrado que em vários ECR de avaliação de AD os tamanhos de efeito avaliados pela HAM-D6 eram maiores do que pela HAM-D17 (TIMMERBY et al., 2017). Bech sugeriu que a HAM-D6 deve ser usada para avaliar a gravidade da depressão e a resposta à medicação antidepressiva, enquanto os outros sintomas da depressão presentes na HAM-D17 devem ser utilizados para guiar a escolha de antidepressivo, como por exemplo, AD sedativos ou não (BECH, 2011).

Em um estudo, quando se utilizou a HAM-D17 como medida de desfecho, foram necessários 146 participantes em cada grupo (tratamento e placebo), ao passo que apenas 39 participantes por grupo seriam necessários caso se utilizasse a HAM-D6 (ØSTERGAARD; BECH; MISKOWIAK, 2016). Além disso, em um ECR com venlafaxina, até 64% menos participantes foram necessários para demonstrar superioridade sobre o placebo ao usar HAM-D6 em comparação com a HAM-D17 (ENTSUAH; SHAFFER; ZHANG, 2002).

A HAM-D6 é uma escala que apresenta propriedades clinimétricas apropriadas, diferente da HAM-D17 da qual ela deriva, por ser unidimensional, apresentar transferibilidade, boa sensibilidade à mudança ao tratamento (LECRUBIER; BECH, 2007), possibilitar economia de tempo e diminuição do número

de indivíduos nos ECR (HELMREICH et al., 2015). Por isso, tem se defendido o uso da HAM-D6 ao invés da HAM-D17 como desfecho primário em ECR que investigam a eficácia de tratamentos para a depressão (ØSTERGAARD; BECH; MISKOWIAK, 2016; TIMMERBY et al., 2017).

7.1 Avaliações da versão brasileira da HAM-D6 e correlações com a depressão melancólica

Em uma pesquisa recente foram avaliadas as propriedades psicométricas da versão brasileira da HAM-D6 por análise de Rasch, porém com o intuito de estabelecer uma hierarquia de sintomas na avaliação de características melancólicas da depressão, que parecem ser um grupo unidimensional de sinais e sintomas melhor identificados pela HAM-D6 do que pela HAM-D17 (ALVES et al., 2017).

Enquanto isso, outro estudo encontrou uma correlação positiva entre a versão brasileira da HAM-D6 e a escala CORE de melancolia, desenvolvida por Parker. No modelo de depressão proposto por Parker, a depressão melancólica corresponde aos sintomas nucleares da depressão, os quais são englobados pela HAM-D6. Este modelo sugere que a depressão melancólica é um subtipo mais grave de depressão, que pode ser identificada pela CORE, que avalia principalmente as alterações da psicomotricidade (PARKER; HADZI-PAVLOVIC, 1996). Em um estudo com análise de Rasch da HAM-D6, a ruminação demonstrou ser um sintoma tão grave quanto o distúrbio psicomotor em pacientes melancólicos (ALVES; SICA DA ROCHA, 2017). Isso permite concluir que a depressão melancólica seria um subtipo distinto de

depressão não apenas em gravidade, mas também perfil de sintomas (CALDIERARO et al., 2014).

8 Depressão em mulheres

A prevalência do TDM pode ser de 1,5 a 3 vezes maior em mulheres do que em homens, em diferentes populações (DESAI; JANN, 2000; HAMMARSTRÖM et al., 2009; KESSLER, 2000; SCHUCH et al., 2014). As possíveis explicações para isto, podem ser tanto por questões reais como por possíveis artefatos dos estudos.

8.1 Artefatos

Os artefatos podem estar relacionados ao fato de as mulheres buscarem mais tratamento, melhor reconhecerem, lembrarem-se e/ou superestimarem os sintomas de depressão (KUEHNER, 2003; SUNDBOM et al., 2017). Além disso, a forma de avaliar a depressão com uma maior tendência sob uma perspectiva de sintomas mais “femininos”, ou seja, com a inclusão de sintomas que são mais presentes nas mulheres como, por exemplo, o choro poderia ser um artefato (PARKER et al., 2014). Sob esse óptica, haveria a possibilidade de a manifestação dos sintomas depressivos ser diferente em homens. Nestes, os sintomas seriam expressos como explosões de raiva, busca por autonomia, isolamento, envolvimento excessivo com o trabalho, abuso de substâncias e comportamentos de risco (WILHELM et al., 2008). Contudo existem poucas evidências que apoiam estas hipóteses (NOLEN-HOEKSEMA, 1990).

8.2 Fatores psicossociais

Os fatores reais para a alta prevalência de depressão em mulheres podem estar relacionados a questões psicossociais, genéticas e biológicas (KESSLER, 2000). Em gêmeos, o ambiente familiar, a personalidade e falhas nas relações interpessoais desempenharam um papel etiológico mais forte no TDM em mulheres do que em homens (KENDLER; GARDNER, 2014).

Existem teorias que defendem que a maior vulnerabilidade das mulheres para a depressão ocorre em função de diferentes estratégias de *coping*, pois os homens tendem a não focar em questões relativas a seu humor, por se envolverem mais em atividades físicas ou instrumentais, enquanto as mulheres usam estratégias menos eficazes, são menos ativas e ruminam mais as possíveis causas e implicações de sua depressão, o que prolongaria os seus episódios depressivos (HÄNNINEN; ARO, 1996; PICCINELLI; WILKINSON, 2000)

Há associação entre maus-tratos e abuso sexual na infância com maior prevalência de depressão na vida adulta, mas sem diferença entre os sexos (ARNOW et al., 2011; WEISS; LONGHURST; MAZURE, 1999). Existem estudos que demonstram que as mulheres são mais sensíveis do que homens ao estresse interpessoal como fator depressogênico (MACIEJEWSKI; PRIGERSON; MAZURE, 2001; PATTON et al., 1996). Considerando-se ainda as condições socioeconômicas, na classe mais favorecida, os homens apresentam maiores taxas de depressão do que as mulheres, o contrário do que é encontrado nas classes menos favorecidas (ALMEIDA-FILHO, 2004).

8.3 Fatores genéticos

Sobre as questões genéticas, uma metanálise com mais de 20.000 indivíduos, não encontrou diferença entre os sexos em relação à hereditariedade do TDM (SULLIVAN; NEALE; KS, 2000). Contudo, em outro estudo houve agregação familiar moderada para depressão em mulheres, enquanto que nos homens a agregação familiar foi modesta (BIERUT; HEATH; BUCHOLZ, 1999). Esses dados sugerem que ainda há controvérsia sobre esse tema.

8.4 Fatores hormonais

As questões biológicas estão relacionadas principalmente a fatores hormonais, tendo em vista que, antes da puberdade, a prevalência do TDM em meninas é menor ou igual ao encontrado nos meninos (WESSELHOEFT et al., 2015). Os hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona) parecem desempenhar um papel na etiologia dos transtornos depressivos (HALL et al., 2012). Em uma revisão recente, foram encontradas evidências de que hormônios sexuais têm influência nas regiões corticais e subcorticais envolvidas no processamento emocional e cognitivo (TOFFOLETTO et al., 2014). A adição de progesterona à terapia hormonal induz efeitos adversos de humor em mulheres (HOLST et al., 1989). As progesteronas exógenas, provavelmente mais do que a endógena, aumentam os níveis da monoamina oxidase, que degrada as concentrações de serotonina e, portanto, potencialmente poderiam produzir depressão e irritabilidade

(BÖTTCHER et al., 2012). Mudanças em níveis séricos de estrogênio podem desencadear episódios depressivos em mulheres com risco para depressão e mulheres com TDM geralmente apresentam níveis mais baixos de estradiol (PAYNE, 2003).

Um recente estudo de coorte incluiu todas as adolescentes e mulheres com idades entre 15 e 34 anos que viviam na Dinamarca entre os anos de 2000 e 2013, compreendendo um total de aproximadamente 1 milhão de mulheres (SKOVLUND et al., 2017). Neste estudo, o uso de todos os tipos de CH foi positivamente associado ao uso subsequente de antidepressivos e ao diagnóstico de depressão. Resumidamente, as usuárias de pílulas de progesterona apresentaram um RR para o primeiro uso de um antidepressivo de 1,34 (IC 95%, 1,27-1,40) e para as usuárias de dispositivo intra-uterino (DIU) de levonorgestrel o RR foi de 1,4 (IC 95%, 1,31-1,42). Adolescentes (15-19 anos) que usavam anticoncepcionais orais combinados apresentaram um RR para o uso de antidepressivo de 1,8 (IC 95%, 1,75-1,84) e aquelas que utilizaram anticoncepcionais apenas com progesterona apresentaram RR de 2,2 para o uso de antidepressivos (IC 95%, 1,99-2,52) (SKOVLUND et al., 2017).

Os achados deste estudo corroboram a teoria do envolvimento da progesterona na etiologia da depressão, uma vez que esse hormônio está presente em todos os tipos de anticoncepcionais hormonais (VAN DEN HEUVEL; VAN BRAGT; ALNABAWY, 2005). Segundo Skovlund et al., os CH de progesterona, incluindo o DIU de levonorgestrel, também implicaram um risco aumentado para o uso de antidepressivos e diagnóstico de depressão, apoiando as suposições de que, embora DIU de levonorgestrel aja localmente, ele também libere levonorgestrel na

circulação sistêmica (SKOVLUND et al., 2017). Todavia, em função deste estudo ter sido apenas observacional não é possível ser estabelecida uma associação causal e tampouco controlar possíveis fatores de confusão. Além disso, os achados deste estudo podem tão somente demonstrar que a prescrição de antidepressivos na Dinamarca esteja sendo feita de maneira excessiva e que os psiquiatras daquele país podem estar negligenciando as reais indicações para a prescrição de medicações antidepressivas (SARIPANIDIS, 2016).

Em um dos maiores estudos multicêntricos sobre tratamento da depressão - o STAR*D - as mulheres responderam melhor do que os homens ao citalopram, possivelmente devido a diferenças biológicas entre os sexos no sistema serotoninérgico (YOUNG et al., 2009). Essas prováveis diferenças no sistema serotoninérgico foram demonstradas em um estudo que utilizou tomografia por emissão de pósitrons (FREY et al., 2010). Nesse estudo, mulheres com depressão apresentaram maior síntese de serotonina em múltiplas regiões do córtex pré-frontal e sistema límbico, região envolvida na regulação do humor, em comparação com homens deprimidos (FREY et al., 2010).

9 Depressão melancólica e gênero

Provavelmente não existem explicações únicas para as diferenças de gênero na expressão da sintomatologia depressiva, mas múltiplos fatores (NOLEN-HOEKSEMA; GIRGUS, 1994), uma vez que os transtornos depressivos compreenderiam uma série de transtornos com etiologia multifatorial, incluindo fatores biológicos, intrapsíquicos e psicossociais (KUEHNER, 2003).

É importante salientar que o modelo de depressão proposto por Parker et. leva em conta a visão binária da depressão (PARKER et al., 2010a). Segundo esse modelo, a melancolia possui validade neurobiológica e resposta a tratamentos específicos. Estes pesquisadores têm sugerido novos modelos hierárquicos para a depressão e advogam o resgate de conceitos fenomenológicos tradicionais ou clássicos - como a melancolia - capazes de fornecer critérios diagnósticos operacionais que possam manter o alto nível de concordância alcançado entre os clínicos sem sacrificar a validade das categorias, já implementadas no DSM e CID. Nesse modelo, a depressão melancólica difere das depressões não-melancólicas, que apresentam sintomas mais inespecíficos e ansiosos (PARKER et al., 2010a).

A depressão melancólica ocorre em cerca de 25-30% dos pacientes com TDM e é caracterizada por uma qualidade distinta de humor, não-reatividade do humor às circunstâncias, anedonia, distúrbios psicomotores, comprometimento cognitivo, insônia terminal, variação diurna do humor com piora pela manhã e perda de peso (PARKER et al., 2010b). Contudo, ainda não existe consenso em relação à distribuição da depressão melancólica segundo o gênero, porque, de acordo com uma revisão (HILDEBRANDT; STAGE; KRAGH-SOERENSEN, 2003), a sua prevalência tem sido a mesma entre homens e mulheres em alguns estudos ou maior em homens em outros estudos.

Em um estudo, que utilizou o modelo de Parker et al. para depressão (PARKER et al., 2014), foi encontrada prevalência semelhante nas depressões melancólicas em relação ao gênero, mas foi evidenciada maior gravidade nas mulheres com depressão melancólica do que nos homens. Neste contexto, a prevalência da depressão melancólica segundo o gênero foi acessada através de

outro estudo no qual 1.456 pacientes, participantes do estudo STAR*D foram entrevistados por telefone. O diagnóstico de depressão melancólica foi feito segundo os critérios do DSM-IV. Neste estudo não foram encontradas diferenças nas taxas de depressão melancólica por raça, estado civil, nível educacional, vínculo empregatício, história familiar de depressão, renda, comorbidades psiquiátricas e médicas. Contudo, os homens apresentaram maior prevalência de depressão melancólica do que as mulheres. Esses achados sugerem que os fatores sociodemográficos externos desempenham um papel pouco relevante na fisiopatologia da depressão melancólica (KHAN et al., 2006).

Em outro estudo multicêntrico com 1455 indivíduos com depressão unipolar segundo os critérios do DSM-IV, 16,2% dos pacientes apresentaram características melancólicas e 24,7% apresentaram características atípicas da depressão. Comparações entre ambos os grupos, evidenciaram que os pacientes melancólicos eram predominantemente do sexo masculino, mais velhos, apresentavam maiores pontuações de gravidade da depressão, menores taxas de remissão, mais episódios depressivos anteriores, receberam mais tratamento com ISRN e antipsicóticos. Os pacientes com depressão atípica eram mais propensos a serem do sexo feminino, mais jovens, com depressão menos grave, menos episódios, maior duração de episódios e maior comorbidade envolvendo distúrbios de ansiedade e abuso de substâncias (GILL et al., 2012).

A depressão atípica é caracterizada por humor reativo, fadiga, sintomas de ansiedade, hipersonia, aumento do apetite e um estilo de personalidade com sensibilidade à rejeição. Esta condição recebeu este nome por apresentar sintomas diferentes do que os sintomas nucleares que constituem a depressão melancólica

(GILI et al., 2012). A depressão atípica está presente em 20% a 35% dos pacientes com diagnóstico de TDM, parece ter uma idade de início mais precoce e um curso de doença mais crônico do que a depressão melancólica (NOVICK et al., 2005; POSTERNAK; ZIMMERMAN, 2002).

Há autores que defendem a ideia de que a depressão não melancólica, mais presente em mulheres, estaria mais associada a fatores como ansiedade (PARKER et al., 2014). Em um estudo com mais de 20 mil pacientes nos Estados Unidos, foram observadas as diferenças de gênero nos transtornos de ansiedade através dos critérios do DSM-IV. As mulheres apresentaram maiores taxas de transtornos de ansiedade, com exceção do transtorno de ansiedade social. Além disso, as mulheres diagnosticadas com transtorno de ansiedade foram mais propensas a receber um diagnóstico de outro transtorno de ansiedade, além de bulimia nervosa e TDM (MCLEAN et al., 2011). Além disso, as mulheres apresentam subtipos e sintomas específicos relacionados à depressão, incluindo transtorno disfórico pré-menstrual, depressão pós-parto, bem como sintomas de depressão e ansiedade no período do climatério que poderiam contribuir para o aumento da sua prevalência em mulheres (ALBERT, 2015).

Pode ser concluído que mais estudos devem ser feitos buscando avaliar os subtipos de depressão levando em conta fatores como as diferenças de gênero, a idade, o climatério, entre outros. É possível que estudos epidemiológicos não consigam demonstrar, de forma adequada, a real prevalência da depressão em homens e mulheres em função dos construtos diagnósticos utilizados. Ademais, a inclusão maior de mulheres do que homens nos ECR - o que ocorre na maior parte dos casos - dificulta as análises de efetividade das medicações, uma vez que as

mulheres tendem a apresentar mais sintomas de depressão não-melancólica, com mais sintomas de ansiedade ou inespecíficos (PARKER et al., 2014; WEINBERGER; MCKEE; MAZURE, 2010).

JUSTIFICATIVA

A escala de HAM-D17 vem sendo amplamente utilizada em estudos para avaliação do tratamento farmacológico da sintomatologia depressiva; contudo, suas qualidades psicométricas têm sido questionadas. Com o intuito de solucionar alguns desses problemas surgiram subescalas da HAM-D17, sendo a mais utilizada a HAM-D6, também conhecida como Escala de Depressão de Bech ou Escala de Melancolia, pois ela teria condições de identificar os chamados sintomas nucleares da depressão (humor depressivo, culpa, diminuição das atividades e interesses, retardo psicomotor, ansiedade psíquica e sintomas somáticos). Apesar de já existirem estudos com a versão brasileira da HAM-D6, não foram avaliadas suas propriedades psicométricas, principalmente em relação a sua dimensionalidade. Portanto, o presente estudo se justifica uma vez que a HAM-D6 tem a vantagem de ser um instrumento que demandaria menos tempo de entrevista e que por ser uma escala unidimensional, teria a capacidade de melhor avaliar sintomas nucleares da depressão. Isso a torna mais específica e mais informativa do que a HAM-D-17 para se aferir a eficácia de uma medicação antidepressiva.

HIPÓTESES

Hipótese nula: A HAM-D6 não é uma medida unidimensional para a avaliação de sintomas depressivos em pacientes unipolares, bipolares e com depressão bipolar com características mistas, que recebem tratamento farmacológico.

Hipótese alternativa: A HAM-D6 é uma medida unidimensional para a avaliação de sintomas depressivos em pacientes unipolares, bipolares e com depressão bipolar com características mistas, que recebem tratamento farmacológico.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliação das propriedades psicométricas da versão brasileira escala da Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens ou escala de melancolia, principalmente em relação a sua unidimensionalidade, em uma amostra de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, Depressão Bipolar e Depressão Bipolar com características mistas.

Objetivos secundários

- Avaliar a unidimensionalidade da HAM-D17.
- Descrever qual seria o ponto de corte para se definir remissão da sintomatologia depressiva pela HAM-D6.
- Avaliar a consistência interna da HAM-D17 e HAM-D6.
- Determinar a correlação entre a HAM-D6 e HAM-D17.
- Verificar a correlação entre a HAM-D17, HAM-D6 e as escalas de qualidade de vida (WHOQOL-BREF e SF-36).
- Avaliar a área abaixo da curva da HAM-D17 e da HAM-D6.
- Avaliar a sensibilidade a mudança da HAM-D6 através do tamanho de efeito e comparar com a HAM-D17.

REFERÊNCIAS

- AKISKAL, Hagop S. et al. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 85, n. 3, p. 245–258, 2005.
- AKISKAL, HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II and III. **Clin Neuropharmacol**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 632–3, 1992. a.
- AKISKAL, HS. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. **J Personal Disord**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 326–42, 1992. b.
- ALBERT, PR. Why is depression more prevalent in women? **J Psychiatry Neurosci.**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 219–221, 2015.
- ALMEIDA-FILHO, N. et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity and social class. **Soc Sci Med**, [s. l.], v. 59, p. 1339–53, 2004.
- ALVES, Lucas Primo De Carvalho et al. The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale Covering the Continuum of Depressive Syndrome. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. e0170000, 2017.
- ALVES, Lucas Primo De Carvalho; SICA DA ROCHA, N. Debate on “ Defining melancholia: A core mood disorder ”. **Bipolar Disord**, [s. l.], v. Oct 7, n. July, p. 1–2, 2017.
- ANDRADE, Laura et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc Psychiatr Epidemiol**, [s. l.], v. 37, p. 316–325, 2002.
- ANDREASEN, Nancy C.; BLACK, Donald W. **Introdução à Psiquiatria**. 4ª edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- ANGST, Jules; MARNEROS, Andreas. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. **J Affect Disord**, [s. l.], v. 67, p. 3–19, 2001.
- APA, Associação Americana de Psiquiatria. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 3. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
- APA, Associação Americana de Psiquiatria. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- ARNOW, Bruce A. et al. Does Gender Moderate the Relationship Between Childhood Maltreatment and Adult Depression? **Child Maltreatment**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 175–183, 2011. Disponível em:
<<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1077559511412067>>
- AROS, Marcelo Salomão; YOSHIDA, Elisa Medici Pizão. Estudos da depressão: Instrumentos de avaliação e gênero. **Bol. psicol**, [s. l.], v. 59, n. 130, p. 61–76, 2009.
- AZORIN, JM et al. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. **J Affect Disord**, [s. l.], v. 146, p. 369–377, 2013.
- BAGBY, R. Michel et al. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? **Am. J. Psychiatry**, [s. l.], v. 161, p. 2163–2177, 2004.
- BALDESSARINI, RJ; TONDO, L.; VISIOLI, C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. **Acta Psychiatr Scand**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 383–92, 2014.

- BALLESTEROS, Javier et al. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD). **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 102, n. 1–3, p. 93–9, 2007.
- BAROFSKY, Ivan. **Quality: Its Definition and Measurement As Applied to the Medically Ill**. New York: Springer-Verlag, 2012.
- BECH, Per et al. Quantitative rating of depressive states. **Acta Psychiatr Scand**, [s. l.], v. 51, p. 161–170, 1975.
- BECH, Per et al. The Hamilton Depression Scale: evaluation of objectivity using logistic models. **Acta Psychiatr Scand**, [s. l.], v. 63, p. 290–299, 1981.
- BECH, Per et al. Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton depression scale in trials with antidepressants. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 276–81, 1984.
- BECH, Per. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. **Int J Neuropsychopharmacol**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 337–345, 2001.
- BECH, Per. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. A tribute to Max Hamilton. **Psychotherapy and psychosomatics**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 202–11, 2009.
- BECH, Per. The ABC profile of the HAM-D 17. **Rev. Bras. Psiquiatr**, [s. l.], v. 33, n. 2, 2011.
- BECH, Per et al. Factor structure and dimensionality of the two depression scales in STAR*D using level 1 datasets. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 132, n. 3, p. 396–400, 2011.
- BECH, Per. **Clinical Psychometrics**. [s.l.] : Wiley-Blackwell, 2012.
- BECH, Per et al. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. **Psychiatry research**, [s. l.], v. 217, n. 3, p. 226–32, 2014.
- BECH, Per; KAJDASZ, Daniel K.; PORSDAL, Vibeke. Dose–response relationship of duloxetine in placebo-controlled clinical trials in patients with major depressive disorder. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 188, n. 275–280, 2006.
- BENAZZI, F. Depressive mixed state: testing different definitions. **Psychiatry Clin Neurosci**, [s. l.], v. 55, p. 647–52, 2001.
- BENAZZI, F. Mixed states in bipolar II disorder: should full hypomania always be required? **Psychiatry Res**, [s. l.], v. 127, p. 247–257, 2004.
- BENAZZI, F.; KOUKOPOULOS, A.; AKISKAL, H. S. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). [s. l.], v. 19, p. 85–90, 2004.
- BENAZZI, Franco. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). **European Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 40–48, 2008.
- BERRIOS, German E. Melancolia e depressão durante o século XIX: Uma história conceitual. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 590–608, 2012.
- BERRIOS, German; PORTER, Roy. **A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders**. New York: New York University Press, 1995.

- BIERUT, Laura Jean; HEATH, Andrew C.; BUCHOLZ, Kathleen K. et Al. Major Depressive Disorder in a Community-Based Twin Sample Are There Different Genetic and Environmental Contributions for Men and Women? **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 557–563, 1999.
- BLACKER, Deborah. Psychiatric rating scales. In: SADOCK B, Sadock V. (Ed.). **Comprehensive textbook of psychiatry**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 755–83.
- BÖTTCHER, B. et al. Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. **Arch Gynecol Obstet**, [s. l.], v. 286, n. 1, p. 231–236, 2012.
- BROMET, Evelyn et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. 2011;9:90. **BMC Med.**, [s. l.], p. 9:90, 2011.
- CALDIERARO, Marco Antonio et al. Association between core-assigned melancholia and the melancholia subscale of the HAM-D. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 172, p. 175–178, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.050>>
- CARNEIRO, Adriana Munhoz; FERNANDES, Fernando; MORENO, Ricardo Alberto. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. **Health and quality of life outcomes**, [s. l.], v. 13, p. 42, 2015.
- CARROL, Bernard J. Bringing back melancholia. **Bipolar Disorders**, [s. l.], v. 14, p. 1–5, 2012.
- CARVALHO, Tércio F.Ramos De et al. Tradução do inglês para o português do Questionário de Auto-avaliação da Escala de Hamilton para a depressão. **J Bras Psiquiatr**, [s. l.], v. 5, n. 42, p. 255–260, 1993.
- CASSIDY, F. et al. The performance of DSM–III–R major depression criteria in the diagnosis of bipolar mixed states. **J Affect Disord**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 79–81, 1997.
- CASSIDY, F. et al. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode. **Psychol Med**, [s. l.], v. 30, p. 403–411, 2000.
- COLLINS, Pamela Y. et al. Grand challenges in global mental health. **Nature**. 2011 Jul 6;475(7354):27–30, [s. l.], v. Jul 6, n. 475, p. 27–30, 2011.
- CUIJPERS, Pim et al. Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: A meta-analysis. **Clin. Psychol. Rev**, [s. l.], v. 30, n. 51–62, 2010.
- CUSIN, Cristina et al. Rating scales for depression. Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment. In: BAER, Lee; BLAIS, MA (Eds.). **Psychiatry and Mental Health, Current Clinical Psychiatry**. [s.l.] : Humana Press, 2009.
- CUTHBERT, Bruce N.; INSEL, Thomas R. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 126, 2013.
- CYRANOWSKI JM, FREANK E, YOUNG E, Et al. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. Jan 57, n. 1, p. 21–7., 2000.
- DABAN, C. et al. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. **Comp Psychiatry**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 433–7, 2006.
- DALFARDI, Behnam; YARMOHAMMADI, Hassan; GHANIZADEH, Ahmad. Melancholia in medieval Persian literature: The view of Hidayat of Al-Akhwayni. **World journal of psychiatry**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 37–41, 2014.
- DE VET, Henrica CW; TERWEE, Caroline B.; BOUTER, Lex M. Clinimetrics and

- psychometrics: two sides of the same coin. **J Clin Epidemiol**, [s. l.], v. 56, p. 1146–1147, 2003.
- DEL PORTO, José Alberto. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 3–6, 2004.
- DESAI, HD; JANN, MW. Major depression in women: a review of the literature. **J Am Pharm Assoc**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 525–537, 2000.
- DONOHUE, Julie M.; PINCUS, Harold A. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. **Pharmacoeconomics**, [s. l.], v. 25, p. 7–24, 2007.
- DRATCU, L.; RIBEIRO, L.da Costa; CALIL, HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. **Br J Psychiatry**, [s. l.], v. 150, p. 797–800, 1987.
- EBERT, Andreas; BÄR, Karl-Jürgen. Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. **Indian journal of psychiatry**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 191–2, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2927892&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>
- EMBRETSON, Susan E. Implications of a multidimensional latent trait model for measuring change. In: COLLINS, LM; HORN, J. (Eds.). **Best Methods for the Analysis of Change**. Washington: American Psychological Association, 1991. p. 184–203.
- ENGEL, George L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. **Science**, [s. l.], v. 196, p. 129–136, 1977.
- ENTSUAH, Richard; SHAFFER, Michelle; ZHANG, Jun. A critical examination of the sensitivity of unidimensional subscales derived from the Hamilton Depression Rating Scale to antidepressant drug effects. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 437–448, 2002.
- FAGIOLINI, Andrea et al. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 725–740, 2015.
- FEINSTEIN, Alvan R. **Clinimetrics**. New Haven: Yale University Press, 1987.
- FIEDOROWICZ, JG et al. Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. **Bipolar Disord**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 664–67, 2012.
- FLECK, Marcelo P. et al. Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. **J Nerv Ment Dis**, [s. l.], v. 192, n. 2, p. 103–10, 2004.
- FOUNTOULAKIS, K. N. et al. Treatment of mixed bipolar states. **Int J Neuropsychopharmacol**, [s. l.], v. 15, p. 1015–26, 2012.
- FRANCES, Allen. ICD, DSM and the Tower of Babel. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 371–3, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682666>>. Acesso em: 23 jun. 2015.
- FREIRE, Manoela Ávila et al. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 63, n. 4, p. 281–289, 2014.
- FREY, Benicio N. et al. Gender differences in α -[11C] MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: A positron emission tomography study. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, [s. l.], v. 183, n. 2, p. 157–166, 2010.

- GARCÍA, José Antonio García et al. **Metodología de la investigación, bioestadística y bioinformática en ciencias médicas y de la salud, 2e.** México DF.
- GHAEMI, Nassir S. Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future. **Psychiatry Investig**, [s. l.], v. 10, p. 218–224, 2013.
- GILI, Margalida et al. Clinical Patterns and Treatment Outcome in Patients with Melancholic, Atypical and Non-Melancholic Depressions. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 10, 2012.
- GILMOUR, Heather; PATTEN, Scott B. Depression and work impairment. **Health Rep**, [s. l.], v. 18, p. 9–22, 2007.
- GOLDBERG, J. F. et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 166, n. 2, p. 173–181, 2009.
- GOLDNEY, Robert D. From mania and melancholia to the bipolar disorders spectrum: a brief history of controversy. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 306–12, 2012.
- GOODWIN, Frederick; JAMISON, Kay R. **Doença maniaco-depressiva: transtorno bipolar e depressão recorrente.** 2 edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- GOODWIN, Frederick K.; JAMISON, Kay Redfield. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. [s. l.], p. 1288, 2007. Disponível em: <<https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=Gv1oAgAAQBAJ&pgis=1>>
- GORENSTEIN, Clarice; WANG, Yuan-Pang; HUNGERBÜHLER, Ines. **Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental.** Porto Alegre: Artmed, 2015.
- GRANT, Bridget F. et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **The Journal of clinical psychiatry**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 533–45, 2008.
- GREENBERG, Gary. **The book of woe. The DSM and the unmaking of psychiatry.** New York: Blue Rider Press, 2013.
- HADZI-PAVLOVIC, Dusan; BOYCE, Philip. Melancholia. **Current opinion in psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 14–8, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156933>>. Acesso em: 2 jan. 2016.
- HALL, KS et al. Influence of depressed mood and psychological stress symptoms on perceived oral contraceptive side effects and discontinuation in young minority women. *Contraception*. 2012;86(5): 518-525. **Contraception**, [s. l.], v. 86, n. 5, p. 518–525, 2012.
- HAMILTON, Max. A rating scale for depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 56–62, 1960.
- HAMILTON, Max. Development of a rating scale for primary depressive illness. **British J Social Clin Psychol**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 278–9, 1967.
- HAMILTON, Max. The role of rating scales in psychiatry. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 6, p. 347–349, 1976.
- HAMMARSTRÖM, A. et al. Gender-related explanatory models of depression: a critical evaluation of medical articles. **Public Health**, [s. l.], v. 123, n. 10, p. 689–693, 2009.
- HÄNNINEN, V.; ARO, H. Sex differences in coping and depression among young adults. *Socia*. **Social Science and Medicine**, [s. l.], v. 43, p. 1453–1460, 1996.
- HARRIS, Margaret et al. The incidence and prevalence of admissions for

- melancholia in two cohorts (1875-1924 and 1995-2005). **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 134, n. 1–3, p. 45–51, 2011.
- HELMREICH, Isabella et al. The Inventory Of Depressive Symptomatology (IDS-C(28)) is more sensitive to changes in depressive symptomatology than the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD(17)) in patients with mild major, minor or subsyndromal depression. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, [s. l.], v. 261, n. 5, p. 357–67, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132437>>. Acesso em: 23 abr. 2016.
- HELMREICH, Isabella et al. Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 175, p. 199–208, 2015.
- HENRIQUE-ARAÚJO, Ricardo. Transcultural Adaptation of GRID Hamilton Rating Scale For Depression (GRID-HAMD) to Brazilian Portuguese and Evaluation of the Impact of Training Upon Inter-Rater. **Innov Clin Neurosci**, [s. l.], v. Jul-Aug;11, n. 7–8, p. 10–18, 2014.
- HILDEBRANDT, MG; STAGE, KB; KRAGH-SOERENSEN, P. Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. **Psychopathology**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 204–212, 2003.
- HOCK, Lisabeth. Women and melancholy in nineteenth-century German psychiatry. **History of Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 448–464, 2011.
- HOLMSKOV, J. et al. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials of antidepressants. **Eur Psychiatry**, [s. l.], v. 40, p. 76–81, 2017.
- HOLST, J. et al. Progestogen addition during oestrogen replacement therapy: effects on vasomotor symptoms and mood. **Maturitas**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 13–20, 1989.
- HOOPER, Cynthia L.; BAKISH, David. An examination of the sensitivity of the six-item Hamilton Rating Scale for Depression in a sample of patients suffering from major depressive disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 178–184, 2000.
- HORWITZ, Allan V. Creating an Age of Depression. **Society and Mental Health**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 41–54, 2011.
- HYETT, Matthew; PARKER, Gordon. Loss of light in the eyes: a window to melancholia. **Medical hypotheses**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 186–91, 2013.
- JAKOBSEN, JC et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with metaanalysis and Trial Sequential Analysis. **BMC Psychiatry**, [s. l.], p. 17–58, 2017.
- JIA, Haomiao et al. Impact of depression on quality-adjusted life expectancy (QALE) directly as well as indirectly through suicide. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 939–49, 2015.
- JUDD LL, AKISKAL HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. **J Affect Disord.**, [s. l.], v. 73, n. 1–2, p. 123–31, 2003.
- JURUENA, Mario F. et al. Estudos latino-americanos sobre melancolia: um transtorno do humor melhor definido para o CID-11 Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, [s. l.], v. 33, n. 1, 2011.
- KENDLER, Kenneth S.; GARDNER, Charles O. Sex Differences in the Pathways to Major Depression: A Study of Opposite-Sex Twin Pairs. **Am J Psychiatry**, [s. l.],

- v. 171, n. 4, p. 426–435, 2014.
- KENDLER, KS et al. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. 63, p. 1113–20, 2006.
- KESSLER, Ronald C. Gender differences in major depression: Epidemiological findings. In: FRANK, E. (Ed.). **Gender and its effects on psychopathology**. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2000. p. 61–84.
- KESSLER, Ronald C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, [s. l.], v. 289, p. 3095–105, 2003.
- KESSLER, Ronald C. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. **Int J Methods Psychiatr Res.**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 169–184, 2014.
- KHAN, A.; BROWN, WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. **World Psychiatry**, [s. l.], v. 14, p. 294–300, 2015.
- KHAN, Ahsan Y. et al. Clinical and Demographic Factors Associated With DSM-IV Melancholic Depression. **Ann Clin Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 91–8, 2006.
- KHAN, Arif et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? **CNS Neurosci Ther**, [s. l.], v. 16, p. 217–26., 2010.
- KILBOURNE, Amy M. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. **Bipolar Disord.**, [s. l.], v. 6(5), p. 368–73, 2004.
- KOUKOPOULOS, A. et al. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. **Int Rev Psychiatry**, [s. l.], v. 17, p. 21–7, 2005.
- KOUKOPOULOS, A. et al. Melancholia agitata and mixed depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. SUPPL. 433, p. 50–57, 2007.
- KOUKOPOULOS, A.; KOUKOPOULOS, A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. **Psychiatr Clin North Am**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 547–64, 1999.
- KOUKOPOULOS, Athanasios; SANI, Gabriele; GHAEMI, S.Nassir. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). [s. l.], p. 3–6, 2017.
- KUEHNER, C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 108, n. 3, p. 163–174, 2003.
- KYLE, Phillip Raphael et al. The Validity of the Different Versions of the Hamilton Depression Scale in Separating Remission Rates of Placebo and Antidepressants in Clinical Trials of Major Depression. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 1, 2016.
- LAIOS, Konstantinos et al. Mental health and sexual activity according to ancient Greek physicians. **Psychiatriki.**, [s. l.], v. Jul-Sep;26, n. 3, p. 198–203, 2015.
- LECRUBIER, Y.; BECH, P. The Ham D(6) is more homogenous and as sensitive as the Ham D(17). **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 252–5, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344030>>. Acesso em: 23 abr. 2016.
- LICHT, Rasmus W. et al. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression: Is the total score a valid measure of illness severity? **Acta Psychiatr Scand**, [s. l.], v. 111, p. 144–149, 2005.
- LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco et al. Sadness as a passion of the soul: a

- psychopathological consideration of the Cartesian concept of melancholy. **Brain research bulletin**, [s. l.], v. 85, n. 1–2, p. 42–53, 2011.
- LÓPEZ-PINA, José A.; SÁNCHEZ-MECA, Julio; ROSA-ALCÁZAR, Ana I. The Hamilton Rating Scale for Depression: A meta-analytic reliability generalization study. **International Journal of Clinical and Health Psychology**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 143–159, 2009.
- MACIEJEWSKI, PK; PRIGERSON, HG; MAZURE, CM. Sex differences in event-related risk for major depression. **Psychol Med**, [s. l.], v. 31, p. 593–604, 2001.
- MAINA, G. et al. The concept of mixed state in bipolar disorder: From Kraepelin to DSM-5. **Journal of Psychopathology**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 287–295, 2013.
- MAJ, M. et al. Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 160, n. 2134–40, 2003.
- MARTINY, K. et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. **PLoS One.**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e67264., 2013.
- MASON, Brittany; BROWN, E.Sherwood; CROARKIN, Paul. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. **Behavioral Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 14, 2016.
- MATHERS, Colin D.; LONCAR, Dejan. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med.**, [s. l.], v. 3, n. 11, 2006.
- MAYES, R.; HORWITZ, AV. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. **J Hist Behav Sci**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 249–67, 2005.
- MCELROY, SL et al. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 149, p. 1633–1644, 1992.
- MCGRATH, PJ et al. Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Citalopram) in Major Depressive Disorder With Melancholic Features: A STAR*D Report. **J Clin Psychiatry**, [s. l.], v. 69, n. 12, p. 1847–1855, 2008.
- MCLEAN, Carmen P. et al. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. **J Psychiatr Res**, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 1027–1035, 2011.
- MERIKANGAS, KR et Al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 241–51, 2011.
- MIZUSHIMA, Jin et al. Melancholic and reactive depression: a reappraisal of old categories. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 311, p. 2–7, 2013.
- MORENO, RA; MORENO, DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Rev Psiquiatr Clin.**, [s. l.], v. 25, p. 262–72., 1998.
- MOUSSAOUI, D.; AGOUB, M.; KHOUBILA, A. How should melancholia be incorporated in ICD-11. **World Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 69–72, 2012.
- MURRAY, C.; LOPEZ, A. **The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020**. Vol 1 ed. Cambridge: Harvard School of Public Health; on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996.
- NEMEROFF, Charles B. et al. DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions. **BMC Med**, [s. l.], v. 12, n. 11, p.

- 202, 2013.
- NIERENBERG, Andrew A.; SONINO, Nicoletta. From clinical observations to clinimetrics: A tribute to Alvan R. Feinstein. **Psychotherapy and Psychosomatics**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 131–133, 2004.
- NOLEN-HOEKSEMA, S. **Sex differences in depression**. Stanford: Stanford University Press., 1990.
- NOLEN-HOEKSEMA, S.; GIRGUS, J. S. The emergence of gender differences in depression during adolescence. **Psychological Bulletin**, [s. l.], v. 115, p. 424–443, 1994.
- NORONHA, APP; ALCHIERI, JC. **Reflexões sobre os Instrumentos de Avaliação Psicológica**. In: Ricardo Primi (org.). **Temas em avaliação psicológica**. Campinas: Impressão Digital do Brasil, 2002.
- NOVICK, JS et al. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. **J Clin Psychiatry**, [s. l.], v. 66, n. 1002–11, 2005.
- OMRANI, Adel et al. Ibn Imran's 10th century Treatise on Melancholy. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 141, n. 2–3, p. 116–9, 2012.
- ØSTERGAARD, Søren D. et al. Brief, unidimensional melancholia rating scales are highly sensitive to the effect of citalopram and may have biological validity: Implications for the Research Domain Criteria (RDoC). **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 163, p. 18–24, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.049>>
- ØSTERGAARD, Søren Dinesen. Do not blame the SSRIs: blame the Hamilton Depression Rating Scale. **Acta Neuropsychiatrica**, [s. l.], n. May, p. 82–84, 2017.
- ØSTERGAARD, Søren Dinesen; BECH, Per; MISKOWIAK, Kamilla Woznica. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia subscale (HAM-D₆) as outcome measure. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 190, p. 842–5, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487682>>. Acesso em: 23 abr. 2016.
- PACCHIAROTTI, Isabella et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 133, n. 1–2, p. 105–113, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.037>>
- PAPAKOSTAS, GI; FAVA, M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. **Eur. Neuropsychopharmacol**, [s. l.], v. 19, n. 34–40, 2009.
- PARKER, G. et al. Classifying depression by mental stage signs. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 157, n. JULY, p. 55–65, 1990.
- PARKER, G. et al. Depression sub-typing: unitary, binary or arbitrary? **Aust NZ J Psychiatry** 1991, [s. l.], v. 25, p. 63–76, 1991.
- PARKER, G. Classifying depression: Should paradigms lost be regained? **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 157, n. 8, p. 1195–1203, 2000.
- PARKER, Gordon et al. Issues for DSM-5: Whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 167, n. 7, p. 745–747, 2010. a.
- PARKER, Gordon et al. Inching toward Bethlehem: mapping melancholia. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 123, n. 1–3, p. 291–8, 2010. b.
- PARKER, Gordon. Bringing Melancholia Out of the Shadows. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 375–378, 2012. Disponível em:

- <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S151644461200030X>>. Acesso em: 16 jun. 2015.
- PARKER, Gordon et al. Validation of a new prototypic measure of melancholia. **Comprehensive Psychiatry**, [s. l.], 2013. a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.02.010>>
- PARKER, Gordon. A Case for Reprising and Redefining Melancholia. **CanJPsychiatry**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 183–189, 2013.
- PARKER, Gordon et al. Do practitioners managing mood disorders work to a sub-typing or a “one size fits all” model? **Australas Psychiatry**, [s. l.], p. 17–21, 2013. b.
- PARKER, Gordon et al. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 167, p. 351–7, 2014.
- PARKER, Gordon; BROTHIE, Heather. Major depression invites major concerns. **Rev. Bras. Psiquiatr**, [s. l.], v. 31, n. Suppl I, p. 3–6, 2009.
- PARKER, Gordon; HADZI-PAVLOVIC, Dusan. **Melancholia: a disorder of movement and mood: a phenomenological and neurobiological review**. New York: Cambridge University Press, 1996.
- PARKER, Gordon; MANICAVASAGAR, Vijaya. **Modelling and Managing the Depressive Disorders: A Clinical Guide**. New York: Cambridge University Press, 2005.
- PARKER, Gordon; PATERSON, Amelia. Melancholia: definition and management. **Curr Opin Psychiatry**, [s. l.], v. Jan;27, n. 1, p. 1–6, 2014.
- PATTON, GC et al. Menarche and the onset of depression and anxiety in Victoria, Australia. **J Epidemiol Community Health**, [s. l.], v. 50, p. 661–666, 1996.
- PAYKEL, Eugene S. Basic concepts of depression. **Dialogues in clinical neuroscience**, [s. l.], v. 10, p. 279–289, 2008.
- PAYNE, JL. The role of estrogen in mood disorders in women. **Int Rev Psychiatry**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 280–290, 2003.
- PERUGI, G. et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. **J Affect Disord** 11997;67:105-14, [s. l.], v. 67, p. 105–14, 1997.
- PERUGI, G. et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 322000;41(1):13-8., Co0 bipolar I patients. **Compr Psychiatry**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 13–8, 2000.
- PERUGI, G. et al. Mixed features in patients with a major depressive episode. **J Clin Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. e351–e358, 2015.
- PICCINELLI, MARCO; WILKINSON, GREG. Gender differences in depression. Critical review. **The British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 177, n. 6, p. 486–492, 2000.
- PIES, Ronald. The historical roots of the “bipolar spectrum”: Did Aristotle anticipate Kraepelin’s broad concept of manic-depression? **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 100, n. 1–3, p. 7–11, 2007.
- POSTERNAK, MA; ZIMMERMAN, M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. 59, p. 70–6, 2002.
- PRISCIANDARO, J. J.; TOLLIVER, B. K. An item response theory evaluation of the young mania rating scale and the Montgomery-Asberg depression rating scale in

- the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). **J Affect Disord**, [s. l.], v. 205, p. 7, 2016.
- QUINN, Candice; HARIS, Anthony; KEMP, Andrew. The interdependence of subtype and severity: contributions of clinical and neuropsychological features to melancholia and non-melancholia in an outpatient sample. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 361–9, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300644>>. Acesso em: 9 jun. 2015.
- RAZZOUK, D.; ALVAREZ, CE; MARI, JJ. O impacto econômico e o custo social da depressão. In: LACERDA, ALTT et Al (Ed.). **Depressão: do neurônio ao funcionamento social**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 27–37.
- RUSH, A. John; WEISSENBURGER, Jan E. Melancholic symptoms features and DSM-IV. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 151, p. 489–98, 1994.
- RUSSO, Jane; VENÂNCIO, Ana Teresa A. Classificando as pessoas e suas perturbações: a “revolução terminológica” do DSM III *. [s. l.], 2004.
- SANI, Gabriele et al. Mixed depression: Clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. **Psychotherapy and Psychosomatics**, [s. l.], v. 83, n. 4, p. 213–221, 2014.
- SANI, Gabriele; KOTZALIDIS, Georgios D.; GIRARDI, Paolo. “ The Faces of Mania : The Legacy of Athanasios Koukopoulos ”. [s. l.], p. 334–337, 2017.
- SANTEN, Gijs et al. Sensitivity of the individual items of the Hamilton depression rating scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. **Journal of psychiatric research**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 1000–9, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206909>>. Acesso em: 23 abr. 2016.
- SANTOR, D. A.; COYNE, J. C. Examining symptoms expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for depression. **Psychol Assessment**, [s. l.], v. 13, p. 127–139, 2001.
- SARIPANIDIS, S. Hormonal contraception use among teenagers linked to depression. **BMJ**, [s. l.], p. i5289., 2016.
- SATO, T. et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar “depressive mixed state” as bipolar spectrum. **Acta Psychiatr Scand**, [s. l.], v. 107, p. 268–274, 2003.
- SCHUCH, Jérôme J. J. et al. Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 156, p. 156–163, 2014.
- SHANSIS, Flávio. Resgatando a história da psiquiatria. **Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul**, [s. l.], v. 29 Aug, n. 2, p. 150–151, 2007.
- SHARPLEY, Christopher F.; BITSIKA, Vicki; CHRISTIE, David R. The role of Melancholia in prostate cancer patients’ depression. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 201, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 29 dez. 2015.
- SHIM, IH; WOO, YS; BAHK, WM. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. **J Affect Disord**, [s. l.], v. 173, p. 120–5, 2015.
- SHORTER, Edward. **Before Prozac. The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry**. New York: Oxford University Press, 2008.
- SKOVLUND, Charlotte Wessel et al. Hormonal Contraception and Its Association With Depression. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 3, p. 2017, 2017.

- SNOWDON, John. Should psychomotor disturbance be an essential criterion for a DSM-5 diagnosis of melancholia? **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 160, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3679799&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 13 dez. 2015.
- SOBOCKI, Patrik et al. Cost of depression in Europe. **J Ment Health Policy Econ.**, [s. l.], v. 9, p. 87–98, 2006.
- STREINER, David L. Clinimetrics vs . psychometrics : an unnecessary distinction. [s. l.], v. 56, p. 1142–1145, 2003.
- SULLIVAN, PF; NEALE, MC; KS, Kendler. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 157, p. 1552–1562, 2000.
- SUNDBOM, Lena Thunander et al. Are men under-treated and women over-treated with antidepressants? Findings from a cross-sectional survey in Sweden. **BJPsych Bulletin**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 145–150, 2017. Disponível em: <<http://pb.rcpsych.org/lookup/doi/10.1192/pb.bp.116.054270>>
- SUPPES, Trisha; OSTACHER, Michael. Mixed features in major depressive disorder: diagnoses and treatments. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 155–160, 2017. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852917000256/type/journal_article>
- SWANN, AC et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], v. 54, p. 37–42, 1997.
- SWANN, Alan C. et al. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. **World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 166–172, 2009.
- SWANN, Alan C. Mixed features: evolution of the concept, past and current definitions, and future prospects. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 161–169, 2017. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852916000882/type/journal_article>
- TELLES-CORREIA, Diogo; MARQUES, João Gama. Melancholia before the twentieth century: fear and sorrow or partial insanity? **Front. Psychol.**, [s. l.], v. 81, 2015.
- THULIE, J. et al. Inter-rater reliability of the French version of the core index for melancholia. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 88, n. 2, p. 193–208, 2005.
- TIMMERBY, N. et al. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale. **Psychother Psychosom**, [s. l.], v. 86, p. 141–149, 2017.
- TOFFOLETTO, S. et al. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 50, p. 28–52, 2014.
- TOHEN, Mauricio et al. Bipolar mixed features – Results from the comparative effectiveness for bipolar disorder (Bipolar CHOICE) study. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 217, n. February, p. 183–189, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.070>>
- TRAJKOVIĆ, Goran et al. Reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression: a

- meta-analysis over a period of 49 years. **Psychiatry research**, [s. l.], v. 189, n. 1, p. 1–9, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276619>>. Acesso em: 28 jan. 2016.
- TRIVEDI, JK; GOEL, D. What Psychiatry Means To Us. **Mens Sana Monographs**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 166–183, 2006.
- TUNG, Teng Chei. **Enigma Bipolar - Conseqüências, Diagnóstico e Tratamento do Transtornobipolar**. São Paulo: MG Editores, 2007.
- VAN AMELSVOORT, TA et al. Structural changes in DSM-5: the beginning of a transformation? **Tijdschr Psychiatr.**, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 152–6, 2014.
- VAN DEN HEUVEL, MW; VAN BRAGT, AJM; ALNABAWY, A. et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in the transdermal patch, and an oral contraceptive. **Contraception**, [s. l.], v. 72, n. 3, p. 168–174, 2005.
- VAN RANDENBORGH, Annette et Al. Contrasting chronic with episodic depression: an analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. **Journal of affective disorders**, [s. l.], v. 141, n. 2–3, p. 177–84, 2012.
- VÁZQUEZ, Gustavo H. et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 225, p. 756–760, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>>
- VERDOLINI, Norma et al. MIXED STATES: A “ NEW ” NOSOGRAPHIC ENTITY. [s. l.], v. 26, p. 103–111, 2014.
- WEINBERGER, Andrea H.; MCKEE, Sherry A.; MAZURE, Carolyn M. Inclusion of Women and Gender-Specific Analyses in Randomized Clinical Trials of Treatments for Depression. **Journal of Women’s Health**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1727–1732, 2010.
- WEISS, EL; LONGHURST, JG; MAZURE, CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. **Am J Psychiatry**, [s. l.], v. 156, p. 816–28, 1999.
- WESSELHOEFT, R. et al. Gender-age interaction in incidence rates of childhood emotional disorders. **Psychol Med**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 829–839, 2015.
- WESTERINK, Herman. Demonic possession and the historical construction of melancholy and hysteria. **History of psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 335–49, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114148>>
- WHITEFORD HA, DEGENHARDT L, REHM J, Et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, [s. l.], v. 382, n. 9904, p. 1575–86., 2013.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneve.
- WILHELM, Kay et al. Women and Depression: A 30 Year Learning Curve. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 3–12, 2008.
- WILLIAMS, Janet B. W. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, [s. l.], v. 251, p. 6–12, 2001.
- WILLIAMS, Janet BW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. **Arch Gen Psychiatry**, [s. l.], p. 742–747, 1988.
- WILLIAMS, Leanne M. Finding a biosignature for melancholic depression. **Expert Rev Neurother**, [s. l.], v. Jul, n. 7, p. 835–847, 2012.

- YOUNG, Elizabeth A. et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 503–511, 2009.
- ZIMMERMAN, Mark et al. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? **J. Clin. Psychopharmacol.**, [s. l.], v. 25, p. 105–110, 2005.
- ZIVANOVIC, Olga; NEDIC, Aleksandra. Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: one hundred years later. **J Affect Disord**, [s. l.], v. 137, p. 15–24, 2012.

ARTIGO EM INGLÊS

Psychometric properties of the Brazilian version of the 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6) in patients with major depressive disorder, bipolar depression and bipolar depression with mixed features.

Alexandre Kieslich da Silva^{1,2}; Mateus Rech^{1,2}; Ana Flávia Barros da Silva Lima³; Marcelo Pio de Almeida Fleck⁴; Edison Capp^{1,5}; Flávio Milman Shansis^{1,2,6}

¹ Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Teaching and Research Program in Mood Disorders (PROPESTH), Hospital Psiquiátrico São Pedro (HPSP), Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (AITS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Postgraduate Program in Psychiatry, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ Department of Gynecologic Endocrinology and Fertility Disorders at Heidelberg University, Women's Hospital Heidelberg, Germany.

⁶ Postgraduate Program in Collective Health, Vale dos Sinos University (UNISINOS), São Leopoldo, RS, Brazil.

Correspondence to: Alexandre Kieslich da Silva. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350, 11º andar, sala 1.125. CEP (Zip Code): 90035-903, Porto Alegre (RS), Brasil. Tel: +55 (51) 3359-8117. E-mail: akieslich@gmail.com.

Running Title: Psychometric properties of HAM-D6.

Abbreviations: CGI, Clinical Global Impression; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; ICD, International Classification of Diseases; IRT, Item Response Theory; MDD, Major Depressive Disorder; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview; MFs, Mixed Features; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; RCT, Randomized Controlled Trials; SF-36, Short Form 36 Health Survey; WHOQOL-BREF, WHO Quality of Life-BREF.

Contributors: AKS, MR and AFBSL collected the data. AKS, MR and FMS conducted the literature search. AKS and FMS conducted the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript. MPAF, EC, FMS and AFSBL reviewed the final manuscript and did substantial contributions. All the authors reviewed and approved the final manuscript.

Role of funding source: Since this study is a secondary psychometric analysis of another study, no funding source was involved in the analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication

Author's disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

[236-word abstract, 2.791-word text, 44 references, 5 tables].

Abstract:

Background: The assessment of the therapeutic response in depression requires scales that measure adequately the core symptoms of depression. The main goal of this paper was to assess the unidimensionality of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) and the 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6) in patients with unipolar depression, bipolar depression and bipolar depression with mixed features (MFs). **Methods:** Reanalysis of a pragmatic clinical trial in an outpatient clinic for mood disorders, with follow-up of 8 weeks. A Mokken analysis was performed to evaluate the unidimensionality of HAM-D17 and HAM-D6. The Spearman correlation was used to evaluate the concurrent validity between the HAM-D17, HAM-D6, WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) and Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36). **Results:** A total of 237 patients at the mean age of 40.24 years (\pm 11.73) were included, according to the DSM-IV criteria. Unipolar depression was diagnosed in 58 (24.47%) patients, bipolar depression in 73 (30.80%), and bipolar depression with MFs in 106 (44.73%). Only the HAM-D6 scale proved to be a unidimensionality scale. Both HAM-D17 and HAM-D6 had an inverse, statistically significant correlation at treatment week 0 with the SF-36 and WHOQOL-BREF scales. **Limitations:** The original study was not designed to answer the research questions addressed in this analysis. **Conclusions:** The HAM-D6 is a good scale for assessing depressive symptomatology. This is the first study including bipolar depression patients with MFs for assessing the unidimensionality of HAM-D6.

Keywords: 6-item Hamilton Depression Rating Scale; depression scale; psychometric properties; depression; mixed features.

Introduction

There is a large number of scales to assess depressive symptoms, and the most widely used in clinical trials is the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) (Hamilton, 1960; Khan et al., 2010). Several studies have recently called its hegemony into question (Bagby et al., 2004; Licht et al., 2005; Zimmerman et al., 2005). The main criticisms are related to the construct validity of HAM-D17, since it may represent a multidimensional measure, as it includes more symptoms than only the core symptoms of depression (Lecrubier and Bech, 2007). It is also questionable its clinical validity, because its general score may not reflect the severity of depression as perceived by experienced psychiatrists, (Bech et al., 1975) and its low sensitivity to characterize the clinical change of depressive patients (Ballesteros et al., 2007; Santor and Coyne, 2001).

An alternative to overcome the problems of construct validity, clinical validity, and sensitivity of HAM-D17 would be the six-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6), which is composed of the following HAM-D17 items: item 1 (depressed mood); item 2 (feelings of guilt); item 7 (work and interests); item 8 (psychomotor retardation); item 10 (psychic anxiety), and item 13 (general somatic symptoms) (Timmerby et al., 2017). Although HAM-D6 showed unidimensionality properties through the Mokken analysis in studies of unipolar depression patients (Bachner et al., 2013; Licht et al., 2005), there are scarce studies evaluating patients with bipolar depression (Holmskov et al., 2017; Martiny et al., 2013), and, to the best of our knowledge, there are no studies evaluating with bipolar depression patients with mixed features (MFs) according to the DSM-5 criteria. Therefore, this study intends to

test the unidimensionality properties of HAM-D6 in a patient sample including bipolar depression patients with MFs.

Methods

A reanalysis of data from a pragmatic clinical trial was carried out to evaluate the effectiveness of algorithms for the outpatient treatment of mood disorders in patients from the Brazilian public health system, from October 2010 to October 2014, with the methodology described elsewhere (Lima et al., 2017). All patients completed an informed consent form. This project was approved by the São Pedro Psychiatric Hospital Research Ethics Committee by CAAE: 700005332.

Study procedures and measures

The patients evaluated in the study mentioned (Lima et al., 2017) were diagnosed with mood disorder, according to DSM-IV, through the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), version 5.0 (Amorim, 2000), confirmed by a clinical interview. In the clinical interview, the diagnosis of bipolar depression with MFs was not restricted to the DSM-IV mixed episode criteria, it was also based on the Cincinnati criteria (McElroy et al., 1992). In the present study, demographic data were assessed, and the HAM-D17, HAM-D6, Clinical Global Impression (CGI) scales (Lima et al., 2007), as well as the self-administered quality of life scales, WHO Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) (Fleck et al., 2000) and Short Form 36

Health Survey Questionnaire (SF-36) (Ciconelli et al., 1999) were analyzed, using scores from the baseline and 8th week of treatment.

Demographic Data

Demographic data included age, gender, religion, schooling, employment status, and socioeconomic status, as defined by the Brazilian Economic Classification Criterion (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [ABEP], 2009). In accordance with this criterion, socioeconomic classes in Brazil are divided into A, B, C, D, and E.

MINI 5.0

This is a standardized diagnostic interview compatible with the DSM-III-R/IV and ICD-10 criteria used in psychiatric research and clinical practice (Amorim, 2000).

CGI

This consists of a Likert-type scale that assesses the severity of depression and ranges from 1 (normal) to 7 (extremely sick) (Lima et al., 2007).

WHOQOL-BREF

It comprises 26 questions, two of them addressing general quality of life and the other 24 are divided into 4 domains: physical, psychological, social relationships, and environment. The answers follow a Likert scale from 1 to 5, and the larger the score, the better the quality of life (Fleck et al., 2000).

SF-36

It is a multidimensional instrument for assessing quality of life, comprising 36 items, grouped in 8 domains: functional capacity, physical aspects, pain, general health status, vitality, mental health, social and emotional aspects. It has scores from zero to 100, which correspond to the worst and best health status, respectively (Ciconelli et al., 1999).

Statistical analysis

The Mokken scale analysis, which is a non-parametric model of Item Response Theory (IRT) (Mokken, 1971), was used to evaluate if the HAM-D17 and HAM-D6 scales were unidimensionality, that is, if each item in the scale conveys unique information on the severity of the latent syndrome. In contrast to parametric theory models, the Mokken scale analysis does not require any assumption as to the distribution of the latent trace in the population or on the parameters of the items. The criteria indicating unidimensionality are described by Loevinger's H scalability coefficients. An H coefficient ≥ 0.5 indicates strong homogeneity, between 0.40 and

0.49, moderate, between 0.30 and 0.39, weak homogeneity, while <0.3 indicates that a scale is not homogeneous (Lecrubier and Bech, 2007).

The Mokken analyses were performed using the R software version 3.4.1 with *mokken* package (van der Ark, 2012). The other statistical analyses were performed using the SPSS software, version 18.0. The internal validity of HAM-D17 and HAM-D6 were evaluated by Cronbach's alpha reliability coefficient. An alpha coefficient between 0.70 and 0.90 is considered to be suitable (Streiner, 2003). Concurrent validity assessments were performed using Spearman's correlation coefficient between the HAM-D17, HAM-D6 scales and the SF-36 and WHOQOL-BREF quality of life scales.

Cohen's *d* effect size was calculated to compare the change arising from treatment through the HAM-D17 and HAM-D6 scales, with a 95% confidence interval (Sawilowsky, 2009). According to Hopkins et al., the following parameters should be used to interpret the magnitude of Cohen's *d* effect size: between 0 and 0.19, trivial, between 0.20 and 0.59, small, between 0.60 and 1.19, moderate, between 1.2 and 1.99, large, and between 2.00 and 4.00, very large (Hopkins et al., 2009). A level of significance of $p < 0.05$ was established for all statistical analyses.

The sample calculation was estimated by using the WinPEPI software for Windows (version 11.65), considering the differences between the means and the standard deviations of the HAM-17 and HAM-D6 scales after 4 weeks of study, as described by Licht et al. (Licht et al., 2005). Considering a sample power of 90%, with 10% of losses and significance of 5%, the final sample size needed to detect the

difference of 4 units of means was 55 patients in each group (unipolar depression, bipolar depression, and bipolar depression with MFs).

Results

The sample comprised 237 patients at the mean age of 40.24 years (± 11.73), with predominance of women (79.32%). The sociodemographic data are described in Table 1. According to the DSM-IV diagnostic criteria, 58 (24.47%) patients had unipolar depression, 73 (30.80%) bipolar depression, and 106 (44.73%) bipolar depression with MFs. Of these bipolar depression patients with MFs, 63 (59.43%) met the DSM-IV mixed episode criteria, as assessed by the MINI, whereas 43 (40.57%) had mixed symptoms as recognized by the clinical assessment based on the Cincinnatti criteria (McElroy et al., 1992). Table 2 shows the medications that were being taken at 8 weeks of treatment.

Table 3 shows Loevinger's coefficient for HAM-D17 and HAM-D6 at 8 weeks of treatment and indicates that only HAM-D6 was a unidimensionality scale. Regarding the diagnosis, HAM-D6 presented strong homogeneity when patients with unipolar depression were evaluated, while when patients with bipolar depression were evaluated, HAM-D6 presented moderate homogeneity, and when bipolar depression patients with MFs were evaluated, it showed weak homogeneity.

Both HAM-D17 and HAM-D6 showed an inverse and statistically significant correlation at week 0 with the WHOQUOL-BREF and SF-36 quality of life scales. In the 8th week of treatment, there was no correlation between the depression scales and the SF-36 scale; however, in relation to the WHOQUOL-BREF scale, a strong

correlation with HAM-D17 and a moderate correlation with HAM-D6 were noted (Table 4).

The effect size of the response to the pharmacological treatment in the three groups of patients were moderated with HAM-D17 and HAM-D6 (Table 5). At week 0, the internal validity of HAM-D17 and HAM-D6 assessed by Cronbach's α coefficient was 0.71 and 0.54, respectively. At 8 weeks of treatment, HAM-D17 showed a Cronbach's α of 0.82 and HAM-D6, 0.74.

HAM-D6 was highly correlated with HAM-D17 at week 0, $r = 0.81$ ($p < 0.001$), and at week 8 $r = 0.92$ ($p < 0.001$). Analyses of the ROC curve showed that at week 0 the area under the curve for HAM-D17 was 0.76 ($p < 0.001$, 95% CI, 0.64-0.88), and for HAM-D6 0.73 ($p < 0.065$, 95% CI, 0.61-0.86). At 8 weeks of treatment, the values were 0.78 ($p < 0.039$, 95% CI, 0.70-0.86) for HAM-D17 and 0.8 ($p < 0.041$, 95% CI, 0.72-0.87) for HAM-D6, without statistically significant differences between them.

Based on the CGI scale (cut-off score 3), a cut-off score of 5 was established for the HAM-D6 scale to evaluate the presence or absence of depressive symptomatology, with sensitivity of 0.61 and specificity of 0.84.

Discussion

The Loevinger coefficient for HAM-D6 found in our study at 8 weeks of treatment is consistent with other studies confirming that HAM-D6 is a unidimensionality depression scale (Bachner, 2016; Lee, 2017). Likewise, the internal validity data assessed using Cronbach's α coefficient, were lower for HAM-

D6 than for HAM-D17 at week 0 and at 8 weeks of treatment, which is expected, since HAM-D6 has fewer items. Despite this, at 8 weeks of treatment, HAM-D6 showed a Cronbach's α of 0.74, which is considered to be acceptable (Dunn et al., 2013).

In the present study, both HAM-D17 and HAM-D6 had an inverse and statistically significant correlation at weeks 0 and 8 with the WHOQOL-BREF scale. These data are in agreement with Bachner's cross-sectional study that evaluated caregivers of patients in a cancer hospital and showed an inverse correlation between HAM-D6 and a quality of life scale (World Health Organization Well-Being Index - WHO-5), an emotional exhaustion scale (Emotional Exhaustion Subscale of the Maslach Burnout Inventory) and a caregiver stress scale (Zarit Burden Inventory) (Bachner, 2016). Østergaard et al. showed that the change in the total score on the HAM-D17 and HAM-D6 scales had a high correlation with the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Scale, from the beginning to the end of treatment (Østergaard et al., 2014). In our study, the SF-36 scale had an inverse correlation at week 0 with the depression scales. This indicates that, prior to treatment, the greater the severity of depressive symptoms assessed by both HAM-D17 and HAM-D6, the worse the quality of life was, according to SF-36, which was not evidenced at 8 weeks of treatment.

In a recent systematic review, Timmerby et al. evaluated the clinimetric properties of HAM-D6 compared with HAM-D17 and the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (Timmerby et al., 2017). Of the 51 articles evaluated in this review, none included bipolar depression patients with MFs, and only two studies included patients with bipolar depression (Holmskov et al., 2017;

Martiny et al., 2013). When these two studies involving bipolar patients were analyzed separately, it became evident that the presence of bipolar symptomatology did not affect the homogeneity coefficient of HAM-D6 (Timmerby et al., 2017). In our study, HAM-D6 presented a strong homogeneity coefficient in the evaluation of unipolar patients and moderate homogeneity in bipolar depression patients, which is in agreement with the data of the systematic review by Timmerby et al. (Timmerby et al., 2017). On the other hand, it should be noted that although MADRS is one of the most used scales in bipolar depression, its psychometric properties have been criticized (Prisciandaro and Tolliver, 2016), while HAM-D6 shows the same quality in its psychometric properties in both unipolar and bipolar depression, as shown in this study. Therefore, according to Timmerby et al., HAM-D6 can be considered to be an adequate alternative to HAM-D17 and MADRS as a bipolar depression symptom rating scale (Timmerby et al., 2017).

Regarding mixed symptomatology, there have been no studies evaluating it by means of HAM-D6 thus far, as done in our study. In the initial study, these patients were followed up to evaluate their treatment through the HAM-D17 depression scale and the Young Mania Rating Scale (Lima et al., 2017), as the most common strategy for evaluating the response to the psychopharmacological treatment of this disorder is the combined use of depression and mania scales (Shansis et al., 2016). As a matter of fact, this strategy is conceptually questionable, since mixed symptoms are not only the sum of depressive and manic symptoms, as suggested by DSM-IV (Zimmerman, 2017). However debatable, it ends up being a widely used strategy due to the low availability of more specific instruments for assessing mixed symptomatology (Shansis et al., 2016). It should be noted that, in our study, in

addition to the diagnosis of mixed episode by DSM-IV, patients were diagnosed with bipolar depression with MFs according to the Cincinatti criteria (McElroy et al., 1992), which are more inclusive. The patient sample in our study showed bipolar depression with MFs more frequently (Shansis et al., 2016).

With the new categorical-dimensional approach of DSM-5 (American Psychiatric Association [APA], 2013), the former mixed episode of DSM-IV was replaced with a mixed-features specifier, which may be present not only in manic episodes but also in hypomanic episodes and in Major Depressive Disorder (MDD), characterized by at least three symptoms of opposite polarity (Tortorella et al., 2015). This is still a controversial issue, but in general, according to McElroy and Keck, the mixed state may not be a single condition, but rather a group of heterogeneous clinical entities that vary according to the definition criteria selected (McElroy and Keck, 2017).

There are few psychometric scales that suitably measure mixed symptomatology (Berk et al., 2007). According to Zimmerman's recent review, only the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (Spitzer et al., 1978) and the Bipolar Inventory of Symptoms Scale (Bowden et al., 2007) assess both depressive and mixed symptoms, following the DSM-5 criteria. Others measures assess only depression, mania/hypomania or some of their symptoms (Zimmerman, 2017). It has been proposed, for example, a score ≥ 10 as a specific cut-off of on the HAM-D17 for a hypomanic mixed episode and a score ≥ 8 on the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for a depressive mixed episode (Swann et al., 2013).

González-Pinto et al. identified that 5 items of HAM-D21 (depressive symptoms, suicidal ideation, guilt, psychic anxiety, and obsessional symptoms), which make up the 5-item Hamilton Depression Scale (HAM-D5), would be better for the assessment and follow-up of depressive symptoms in mixed bipolar patients or in a manic episode, since HAM-D5 was shown to be more specific and to have a greater discriminant validity than HAM-D21 (González-Pinto et al., 2009). But there are no studies using the HAM-D6 to assess the depression symptoms in bipolar depression patients with MFs, like our study.

Thus, a few limitations should be considered in our study. HAM-D6 was not designed to assess bipolar depression patients with MFs, since these patients present more symptoms than only the core symptoms of MDD. Our results show that HAM-D6 is a scale that measures the core symptoms of unipolar depression very well in a unidimensionality way and can also be used to assess patients with bipolar depression (Holmskov et al., 2017; Martiny et al., 2013), but it has limitations in assessing patients in a mixed episode according to DSM-IV. In addition, the main study was not designed to take these analyses into account and comparisons were not made with a placebo (Lima et al., 2017).

In their review, Timmerby et al. showed that in several randomized controlled trials (RCTs) for assessing antidepressants, the effect sizes measured by HAM-D6 were higher than by HAM-D17 (Timmerby et al., 2017). In the present study, effect sizes were higher than those found in the review studies by Timmerby et al, when both HAM-D17 and HAM-D6 were used, which shows that HAM-D6 can be used as alternative to HAM-D17 for assessing treatment efficacy, with the advantage that HAM-D6 requires a shorter administration time (Helmreich et al., 2015). In our study,

the effect size in the group of bipolar depression patients with MFs was slightly lower than in the other groups, probably because these patients had a worse response to treatment, as previously described in other studies (Fountoulakis et al., 2012; Pae et al., 2012).

Conclusions

In the present study, HAM-D6 was shown to be a unidimensionality scale for assessing both MDD and bipolar depression patients. However, it may not be suitable to assess bipolar depression patients with MFs. HAM-D6 showed a high correlation with HAM-D17, an inverse correlation with the WHOQOL-BREF and SF-36, but did not present a significant difference in effect sizes when compared with HAM-D17; therefore, it can be used as an outcome measure in an RCT.

References:

- American Psychiatric Association [APA], 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5.*, 5th ed. Washington DC.
- Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.*
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [ABEP], 2009. Critério de classificação econômica Brasil [Internet]. <http://www.abep.org/Servicos/Download.aspx?id=04> (accessed 10.13.17).
- Bachner, Y.G., 2016. Psychometric Properties of Responses to an Arabic Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). *J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc.* 22, 27–30. <https://doi.org/10.1177/1078390316629959>
- Bachner, Y.G., O'Rourke, N., Goldfracht, M., Bech, P., Liat, A., 2013. Psychometric properties of responses by clinicians and older adults to a 6-item Hebrew version of the Hamilton Depression Rating Scale. *BMC Psychiatry* 13, 2.
- Bagby, R.M., Ryder, A.G., Schuller, D.R., Marshall, M.B., 2004. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? *Am. J. Psychiatry* 161, 2163–2177.
- Ballesteros, J., Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ibarra, N., Güemes, I., 2007. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD). *J. Affect. Disord.* 102, 93–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.12.015>
- Bech, P., Gram, L.F., Dein, E., Jacobsen, O., Vitger, J., Bolwing, T.G., 1975. Quantitative rating of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 51, 161–170.
- Berk, M., Malhi, G.S., Cahill, C., Carman, A., Hadzi-Pavlovic, D., Hawkins, M.T., Tohen, M., Mitchell, P.B., 2007. The bipolar depression rating scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 9, 571–579.
- Bowden, C.L., Singh, V., Thompson, P., et al., 2007. Development of the Bipolar Inventory of Symptoms Scale. *Acta Psychiatr Scand* 116, 189–194.
- Ciconelli, R.M., Ferraz, M.B., Santos, W., Meinão, I., Quaresma, M.R., 1999. Tradução para o português e validação do questionário g health survey (SF-36) genérico de avaliação de qualidade de vida medical outcomes study 36-item short-form. *Rev. bras. Reum.* 39, 143–159.
- Dunn, T.J., Baguley, T., Brunsden, V., 2013. From alpha to omega: A practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br. J. Psychol.*
- Fleck, M., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon, V., 2000. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica.* Apr 34, 178–83.
- Fountoulakis, K.N., Kontis, D., Gonda, X., et al, 2012. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, 1015–26.
- González-Pinto, A., Mosquera, F., Reed, C., Novick, D., Barbeito, S., Vega, P., Bertsch, J., Alberich, S., Haro, J.M., 2009. Validity and reliability of the Hamilton depression rating scale (5 items) for manic and mixed bipolar disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197, 682–6. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181b3b3a0>

- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurgery, Psychiatry*, 23, 56–62.
- Helmreich, I., Wagner, S., König, J., Kohnen, R., Szegedi, A., Hiemke, C., Tadić, A., 2015. Hamilton depression rating subscales to predict antidepressant treatment outcome in the early course of treatment. *J. Affect. Disord.* 175, 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.043>
- Holmskov, J., Licht, R., Andersen, K., Stage, T., Nilsson, F.M., Stage, K., Valentin, J., Bech, P., 2017. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials of antidepressants. *Eur Psychiatry* 40, 76–81.
- Hopkins, W.G., Marshal, I S.W., Batterham, A.M., Hanin, J., 2009. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sport. Exerc.* 41, 3–13.
- Khan, A., Bhat, A., Kolts, R., et al, 2010. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther* 16, 217–26.
- Lecrubier, Y., Bech, P., 2007. The Ham D(6) is more homogenous and as sensitive as the Ham D(17). *Eur. Psychiatry* 22, 252–5. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.01.1218>
- Lee, C.P., 2017. Psychometric evaluation of a 6 item Chinese version of the Hamilton Depression Rating Scale: Mokken scaling and item analysis. *Asia-Pacific Psychiatry* 95, 5–7. <https://doi.org/10.1111/appy.12287>
- Licht, R.W., Qvitzau, S., Allerup, P., et al, 2005. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression: Is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 111, 144–149.
- Lima, A.F., Miguel, S.R., Cohen, M., Zimmermann, J.J., Shansis, F.M., Cruz, L.N., 2017. Effectiveness evaluation of mood disorder treatment algorithms in Brazilian public healthcare patients. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 0, 000–000.
- Lima, M.S. De, Garcia, B., Soares, de O., Paoliello, G., Vieira, R.M., Martins, C.M., Ignácio, J., Ferrão, Y., Schirmer, D.A., Volpe, F.M., 2007. The Portuguese version of the Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale : validation study Versão em português da Impressão Clínica Global - Escala de Esquizofrenia : estudo de validação. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29, 246–249.
- Martiny, K., Refsgaard, E., Lund, V., Lunde, M., Sorensen, L., Thougard, B., Lindberg, L., Bech, P., 2013. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. *PLoS One.* 8, e67264.
- McElroy, S., Keck Jr, P., Pope Jr, H., Hudson, J., Faedda, G., Swann, A., Keck, P.J., Pope, Hg., Hudson, J., Faedda, A., Swann, G., 1992. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am J Psychiatry* 149, 1633–1644.
- McElroy, S.L., Keck, P., 2017. Dysphoric mania , mixed states , and mania with mixed features specifier : are we mixing things up ? *CNS Spectr* 22, 170–176. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000717>
- Mokken, R.J., 1971. *A theory and procedure of scale analysis.* Paris.
- Østergaard, S.D., Bech, P., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Rush, A.J., Fava, M., 2014. Brief, unidimensional melancholia rating scales are highly sensitive to the effect of citalopram and may have biological validity: Implications for the

- Research Domain Criteria (RDoC). *J. Affect. Disord.* 163, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.049>
- Pae, C.U., V€ohringer, P.A., Holtzman, N.S., et al., 2012. Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J Affect Disord* 136, 1059–1061.
- Prisciandaro, J.J., Tolliver, B.K., 2016. An item response theory evaluation of the young mania rating scale and the Montgomery-Asberg depression rating scale in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 205, 7.
- Santor, D.A., Coyne, J.C., 2001. Examining symptoms expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for depression. *Psychol Assess.* 13, 127–139.
- Sawilowsky, S., 2009. New effect size rules of thumb. *J. Mod. Appl. Stat. Methods.* 8, 467–474.
- Shansis, F.M., Reche, M., Capp, E., 2016. Evaluating response to mood stabilizers in patients with mixed depression: A study of agreement between three different mania rating scales and a depression rating scale. *J. Affect. Disord.* 197, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.064>
- Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E., 1978. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 35, 773–782.
- Streiner, D.L., 2003. Being inconsistent about consistency: when coefficient alpha does and doesn't matter. *J. Pers. Assess.* 80, 217–222.
- Swann, A.C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M.A., Bauer, M., Bahk, W.M., Scott, J., Ha, K., Suppes, T., 2013. Bipolar mixed states: An international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am. J. Psychiatry* 170, 31–42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030301>
- Timmerby, N., Andersen, J.H., S€ondergaard, S., Østergaard, S.D., Bech, P., 2017. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychother Psychosom* 86, 141–149. <https://doi.org/10.1159/000457131>
- Tortorella, A., Albert, U., Nivoli, A.M.A., Erfurth, A., Colom, F., Maina, G., 2015. Mixed states: Still a modern psychopathological syndrome? *J. Psychopathol.* 21, 332–340.
- van der Ark, L.A., 2012. New developments in Mokken scale analysis in R. *J. Stat. Software*, 48, 1–27.
- Zimmerman, M., 2017. Measures of the DSM – 5 mixed-features specifier of major depressive disorder. *CNS Spectr.* Apr;22, 196–202. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000857>
- Zimmerman, M., Posternak, M.A., Marshall, M.B., et al, 2005. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 105–110.

Table 1 - Sociodemographic characteristics of the sample

Sex <i>n</i> (<i>n</i> %)	
Female	188 (79.32)
Ethnicity	
White	167 (70.46)
Marital Status	
Single or without a partner	120 (50.63)
Years of Study	
from 1 to 4	29 (12.37)
from 5 to 8	71 (29.96)
from 9 to 12	88 (37.13)
more than 13 years	43 (18.14)
Religion	
Yes	216 (91.14)
Work	
Unemployed	132 (55.70)
Brazilian Criterion- LSE-2012	
A and B	59 (24.89)
C	145 (61.18)
D and E	29 (12.24)

Notes: *n*, absolute frequency; *n*%, relative frequency.

Table 2 - Use of medications at 8 weeks of treatment

Medications	Unipolar depression	Bipolar depression	Bipolar depression with MFs
Sertraline <i>n</i> (%)	32 (72.72)	20 (45.45)	0 (0.00)
Nortriptyline	14 (31.81)	0 (0.00)	0 (0.00)
Valproic acid	0 (0.00)	4 (9.09)	27 (36.99)
Lithium	4 (9.09)	40 (90.09)	38 (52.05)
Carbamazepine	0 (0.00)	1 (2.27)	20 (27.40)
Risperidone	8 (18.18)	18 (40.90)	20 (27.40)
Total patients	44 (100.00)	44 (100.00)	73 (100.00)

Notes: *n*, absolute frequency; *n*%, relative frequency.

Table 3 - Loevinger's H coefficient for HAM-D17 and HAM-D6 at 8 weeks of treatment stratified by clinical diagnosis

	<i>n</i>	HAM-D17	HAM-D6
Unipolar depression	44	0.37	0.55
Bipolar depression	44	0.30	0.41
Bipolar depression with MFs	73	0.26	0.36
All	161	0.29	0.42

Notes: $H < 0.3$ = without homogeneity; ≥ 0.3 and < 0.4 = weak homogeneity; ≥ 0.4 and < 0.5 = moderate homogeneity; $0.5 \geq$ strong homogeneity.

Table 4 - Concurrent validity of HAM-D17 and HAM-D6 with the quality of life scales at weeks 0 and 8

	WHOQOL-BREF			SF-36		
	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> value	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> value
HAM-D17						
Week 0	219	0.32	< 0.001	218	0.28	< 0.001
Week 8	89	0.55	< 0.001	90	0.14	< 0.195
HAM-D6						
Week 0	219	0.32	< 0.001	218	0.26	< 0.001
Week 8	89	0.43	< 0.001	90	0.12	< 0.248

Notes: *n*, absolute frequency; *r*, Spearman correlation.

Table 5 - Effect size of the response to the pharmacological treatment by groups of patients assessed by HAM-D17 and HAM-D6

	Week 0		Week 8		Effect size (95% CI)
	<i>n</i>	Mean (SD)	<i>n</i>	Mean (SD)	
HAM-D17					
Unipolar	58	20.73 (6.27)	44	12.14 (8.54)	1.17 (0.74-1.59)
Bipolar	73	19.18 (5.97)	44	12.93 (7.47)	0.95 (0.55-1.34)
Bipolar with MFs	106	20.14 (6.95)	73	12.41 (7.25)	1.09 (0.77-1.41)
Total	237	20.04 (6.50)	161	12.48 (7.64)	1.08 (0.87-1.29)
HAM-D6					
Unipolar	58	10.70 (3.17)	44	6.34 (4.97)	1.08 (0.65-1.49)
Bipolar	73	9.70 (2.75)	44	6.77 (3.91)	0.91 (0.51-1.29)
Bipolar with MFs	106	9.41 (3.53)	73	6.42 (4.00)	0.80 (0.49-1.11)
Total	237	9.84 (3.26)	161	6.50 (4.24)	0.91 (0.70-1.12)

Note: CI, confidence interval

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da eficácia dos fármacos AD prescinde de escalas de classificação adequadas para medir a gravidade da depressão, para isto, é necessário que as escalas tenham bons parâmetros psicométricos, tais como a unidimensionalidade. Neste estudo, apenas a HAM-D6 demonstrou ser uma escala unidimensional, tanto no grupo de pacientes com TDM como com TB. Já em relação aos pacientes com depressão bipolar com características mistas, a HAM-D6, apesar de ter apresentado unidimensionalidade fraca foi mais adequada do que a HAM-D17.

Destaca-se que este é o primeiro estudo que utilizou uma amostra de pacientes com sintomatologia bipolar mista para avaliar as propriedades psicométricas da HAM-D6. Além disso, é relevante também por ter incluído pacientes com depressão bipolar, já que existem poucos estudos que incluíram tais pacientes ao avaliar a HAM-D6.

De acordo com o até aqui exposto, pode-se concluir que neste estudo a HAM-D6 apresentou, de uma maneira geral, propriedades psicométricas semelhantes à HAM-17, mas somente a HAM-D6 demonstrou ser uma escala unidimensional. Assim, a HAM-D6 apresenta várias vantagens como menor tempo de aplicação, melhor capacidade de avaliação de efeito das medicações, com capacidade de identificação dos sintomas nucleares da depressão e sem o comprometimento com itens inespecíficos.

PERSPECTIVAS

Devido à gravidade da apresentação clínica, à grande prevalência e pelo impacto que a depressão gera em todo o mundo é de grande relevância a continuidade de estudos que permitam melhorar seu diagnóstico, seguimento e avaliação de tratamentos.

Nesta perspectiva, a HAM-D6 é uma escala que permite avaliar os sintomas nucleares da depressão, também chamada de depressão melancólica, pouco valorizada nos construtos diagnósticos atuais. Considerando-se que este é o primeiro estudo sobre a HAM-D6 com amostra de pacientes com depressão bipolar com características mistas, daremos continuidade a estudos com esta escala em avaliação de quadros com sintomatologia mista, mas com os novos critérios diagnósticos do DSM-5.

No artigo apresentado não foram feitas comparações em relação ao gênero. Por isso, em um próximo artigo iremos realizar a análise dos itens da HAM-D6 e sua distribuição em homens e mulheres.

Pretendemos ainda, futuramente, comparar as propriedades psicométricas da HAM-D6 com outras escalas de depressão como a escala de Depressão de Beck, a MADRS e as escalas de melancolia (Escala de *Melancolia* de *Bech-Rafaelsen* e a *Sydney Melancholia Prototype Index*).

ANEXOS

ANEXO 1 – Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens

<p>1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)</p> <p>0. Ausente. 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido. 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras. 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro. 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.</p>
<p>2. SENTIMENTOS DE CULPA</p> <p>0. Ausente 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros. 2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações. 3. A doença atual é um castigo. 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.</p>
<p>3. SUICÍDIO</p> <p>0. Ausente. 1. Sente que a vida não vale a pena. 2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte. 3. Idéias ou gestos suicidas. 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).</p>
<p>4. INSÔNIA INICIAL</p> <p>0. Sem dificuldades para conciliar o sono. 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora. 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.</p>
<p>5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA</p> <p>0. Sem dificuldades. 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite. 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2(exceto p/ urinar).</p>
<p>6. INSÔNIA TARDIA</p> <p>0. Sem dificuldades. 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.</p>
<p>7. TRABALHO E ATIVIDADES</p> <p>0. Sem dificuldades. 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos. 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo). 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.</p>
<p>8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)</p> <p>0. Pensamento e fala normais. 1. Leve retardo à entrevista. 2. Retardo óbvio à entrevista. 3. Entrevista difícil. 4. Estupor completo.</p>
<p>9. AGITAÇÃO</p>

<p>0. Nenhuma. 1. Inquietude. 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto. 4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.</p>
<p>10. ANSIEDADE PSÍQUICA</p> <p>0. Sem dificuldade. 1. Tensão e irritabilidade subjetivas. 2. Preocupação com trivialidades. 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala. 4. Medos expressos sem serem inquiridos.</p>
<p>11. ANSIEDADE SOMÁTICA Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese</p>
<p>0. Ausente: 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante</p>
<p>12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS</p> <p>0. Nenhum 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.</p>
<p>13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</p> <p>0. Nenhum 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço. 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.</p>
<p>14. SINTOMAS GENITAIS Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais</p>
<p>0. Ausentes 1. Leves 2. Intensos</p>
<p>15. HIPOCONDRIA</p> <p>0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc. 4. Idéias delirantes hipocondríacas.</p>
<p>16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)</p> <p>A - Quando avaliada pela história clínica 0. Sem perda de peso. 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual. 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente) 3. Não avaliada. B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana. 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana. 2. Mais de 1 Kg de perda por semana. 3. Não avaliada.</p>
<p>17. CONSCIÊNCIA</p> <p>0. Reconhece que está deprimido e doente. 1. Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. 2. Nega estar doente.</p>

ESCORE TOTAL: _____

ANEXO 2 – Escala de Depressão de Hamilton de 6 Itens

<p>1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)</p> <p>0. Ausente. 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido. 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras. 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro. 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.</p>
<p>2. SENTIMENTOS DE CULPA</p> <p>0. Ausente 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros. 2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações. 3. A doença atual é um castigo. 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.</p>
<p>3. TRABALHO E ATIVIDADES</p> <p>0. Sem dificuldades. 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos. 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo). 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.</p>
<p>4. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)</p> <p>0. Pensamento e fala normais. 1. Leve retardo à entrevista. 2. Retardo óbvio à entrevista. 3. Entrevista difícil. 4. Estupor completo.</p>
<p>5. ANSIEDADE PSÍQUICA</p> <p>0. Sem dificuldade. 1. Tensão e irritabilidade subjetivas. 2. Preocupação com trivialidades. 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala. 4. Medos expressos sem serem inquiridos.</p>
<p>6. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL</p> <p>0. Nenhum 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço. 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.</p>

ANEXO 3 – WHOQOL-BREF

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL ORGANIZAÇÃO
MUNDIAL DA SAÚDE GENEVRA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Titular
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre –
RS – Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito (a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

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

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

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

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

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

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

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito (a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito (a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito (a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito (a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito (a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito (a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito (a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito (a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

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

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

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

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

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO 4 – SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem	1	2	3	4	5	6

se sentido uma pessoa feliz?						
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5