

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Lucas Primo de Carvalho Alves

**Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas Melancólicos da
Depressão Maior Através da Análise de Rasch e sua Associação
com Marcadores Biológicos**

Porto Alegre, 2019

Lucas Primo de Carvalho Alves

**Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas Melancólicos da
Depressão Maior Através da Análise de Rasch e sua Associação
com Marcadores Biológicos**

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

Orientadora: Prof. Dra. Neusa Sica da Rocha

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Primo de Carvalho Alves, Lucas
Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas
Melancólicos da Depressão Maior Através da Análise de
Rasch e sua Associação com Marcadores Biológicos /
Lucas Primo de Carvalho Alves. -- 2019.
230 f.
Orientadora: Neusa Sica da Rocha.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Psiquiatria. 2. Depressão. 3. Melancolia. 4.
Psicometria. 5. Marcadores Biológicos. I. Sica da
Rocha, Neusa, orient. II. Título.

**AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINAIS E SINTOMAS MELANCÓLICOS DA
DEPRESSÃO MAIOR ATRAVÉS DA ANÁLISE DE RASCH E SUA ASSOCIAÇÃO
COM MARCADORES BIOLÓGICOS**

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

Porto Alegre, 22 de fevereiro de 2019.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas Melancólicos da Depressão Maior Através da Análise de Rasch e sua Associação com Marcadores Biológicos, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Psiquiatria.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marco Antonio Caldieraro (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchini (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Lucas Spanemberg (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul)

Prof. Dra. Neusa Sica da Rocha - Orientadora

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À professora Neusa Sica da Rocha, antes de tudo pelo exemplo de professora e pessoa ética, competente e afetuosa, mas também por ter acreditado no meu potencial acadêmico, desde a iniciação científica, de maneira que esta tese possa ter se concretizado. Agradeço, também, pelo altruísmo em me ensinar a análise de Rasch, e pelas inúmeras e criativas conversas.

À Priscila Auad, minha esposa, pelo amor, carinho e compreensão que acompanharam todo o percurso da construção deste trabalho.

Aos meus pais, Roberto e Simone, por me proporcionarem o lar mais seguro de afeto e estímulo, desde o primeiro dia de meu nascimento. À minha irmã, Fernanda, que tanto me ensinou como me forneceu o amor fraterno. Aos pais de minha esposa, Rogério e Rosaura, que me vieram a completar como segunda família.

Aos professores de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo, que proporcionaram o programa Tripartite de Pós-Graduação, do qual participo com a presente tese.

Ao prof. Dr. Marcelo Fleck, pelas contribuições e colaborações científicas.

À Dra. Miriam Brunstein, pelo incentivo em minha carreira acadêmica e profissional desde o primeiro semestre da faculdade de medicina.

Ao Dr. André Azeredo, sócio e amigo, fonte confiável em métodos de pesquisa e discussões epidemiológicas.

Aos colegas de pós-graduação Rogério, Lucianne, Katiúscia, Antônio, Joana, Marcelo, Marta, Felipe, Cíntia e Leonardo.

Aos pacientes da internação psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que, em seu momento mais difícil da vida, permaneceram altruístas ao contribuir com a presente pesquisa.

RESUMO

Introdução: A depressão melancólica é um subtipo de transtorno depressivo maior (TDM) ao qual, ao longo do desenvolvimento da psiquiatria, psiquiatras experientes atribuíram como sendo causado por fatores biológicos, endógenos. A avaliação dos sintomas depressivos pode ser feita através de escalas sintomáticas, sendo que a escala de depressão de Hamilton (HDRS-17) é a mais utilizada mundialmente para a avaliação do TDM. Seis itens da HDRS-17 (HAM-D6) (humor deprimido, sentimento de culpa, trabalho e atividades, ansiedade psíquica, sintomas somáticos e retardo psicomotor) parecem representar um constructo unidimensional, homogêneo, possivelmente mais associado a melancolia. Essa escala pode ser avaliada pela análise estatística de Rasch, que avalia a escalabilidade do instrumento, além de realizar um ordenamento da gravidade dos sinais e sintomas do transtorno. Como a maioria dos tratamentos antidepressivos visa o aumento da transmissão monoaminérgica, e cerca de um terço dos pacientes não alcança a remissão após múltiplas tentativas de psicofármacos, tornou-se importante a investigação de novas teorias neurobiológicas do TDM, como a teoria neurotrófica e a teoria inflamatória. A associação de sinais e sintomas melancólicos da HAM-D6 com variáveis dessas teorias, portanto, podem auxiliar tanto no entendimento da neurobiologia do TDM, como na busca por novos alvos terapêuticos para o TDM.

Objetivo: O objetivo geral desta tese é avaliar o ordenamento de gravidade (hierarquia) dos sintomas melancólicos da HAM-D6 e associá-los a variáveis de novas teorias neurobiológicas da depressão. Esta tese é composta de 5 artigos. O primeiro artigo objetivou avaliar desfechos clínicos, em pacientes deprimidos, internados em uma unidade de internação psiquiátrica, submetidos a tratamentos farmacológico e eletroconvulsoterapia (ECT). O segundo, realizar a análise de Rasch da HAM-D6, comparando-a com a HDRS-17, com o objetivo de avaliar as propriedades de escalabilidade da HAM-D6 e o ordenamento de gravidade desses sinais e sintomas. O estudo 3 foi um debate teórico acerca dos sinais e sintomas presentes na depressão melancólica. O estudo 4 objetivou avaliar a associação entre o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e os sinais e sintomas da HAM-D6. O quinto estudo teve como objetivo avaliar a associação dos marcadores inflamatórios Interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Inter-

leucinas (IL) 2, 4, 6, 10 e 17 com os sinais e sintomas da HAM-D6. **Métodos:** Pacientes admitidos em unidade de internação psiquiátrica com diagnóstico de TDM, entre 2011 e 2013, foram avaliados. No estudo 1, foram coletados dados clínicos com as escalas HDRS-17, *Clinical Global Impression (CGI)* e *Global Assessment of Functioning (GAF)* na admissão hospitalar e comparados com dados coletados na alta. Para os estudos 2, 4 e 5 foram utilizados os dados somente da admissão hospitalar. A análise de Rasch da escala HAM-D6, no estudo 2, foi realizada no software RUMM2020. As associações entre os sinais e sintomas da HAM-D6 e os marcadores biológicos, nos estudos 4 e 5, foram através de regressões lineares múltiplas, controladas para covariáveis confundidoras. **Resultados:** Estudo 1: Os pacientes que realizaram ECT apresentaram-se mais graves na admissão psiquiátrica, em comparação àqueles que realizaram apenas tratamento farmacológico. As taxas de remissão e resposta foram semelhantes nos grupos (58,1% e 84,3%, respectivamente, no grupo ECT; 58,7% e 75,5%, respectivamente, no grupo psicofármaco, sem significância estatística). Estudo 2: A HAM-D6 apresentou as propriedades de escalabilidade e de possibilidade de ordenamento de sintomas, enquanto a HDRS-17, não. Os sinais e sintomas, em ordenamento crescente de gravidade, foram humor deprimido, trabalho e atividades, sintomas somáticos, ansiedade psíquica, sentimento de culpa e retardo psicomotor. Estudo 4: Menores níveis de BDNF foram encontrados nos pacientes com retardo psicomotor (redução de 10,07ng/ml (IC 95% = 0,71 – 19,43); P = 0,03). Estudo 5: Trabalho e atividades foi associado a menores níveis de TNF- α (β = -0,18; P = 0,04) e maiores níveis de IL-10 (β = 0,2; P = 0,03). Humor deprimido foi associado a maiores níveis de IL-4 (β = 0,23; P = 0,02). Retardo psicomotor apresentou maiores níveis de IL-6 (β = 0,21; P = 0,02). **Conclusões:** A HAM-D6 parece representar um constructo unidimensional (depressão melancólica), com seus sintomas podendo ser ordenados em gravidade. Sintomas menos graves como trabalho e atividades e humor deprimido foram associados a um padrão de resposta anti-inflamatório. O sinal mais grave, retardo psicomotor, foi associado a um padrão pró-inflamatório (aumento de IL-6) e a diminuição de BDNF. Esses achados podem contribuir para encontrar alvos mais específicos para novos alvos terapêuticos da depressão.

Palavras-chave: Depressão, Melancolia, Psicometria, Inflamação, Neurotrofina

ABSTRACT

Introduction: Melancholic depression is a subtype of major depressive disorder (MDD) which is attributed as being caused by biological, endogenous variables. The depressive signs and symptoms are possible to be evaluated through symptomatic scales, with the Hamilton depression rating scale (HDRS-17) being the most used worldwide. Six items of HDRS-17 (HAM-D6) (depressed mood, guilt feelings, work and activities, psychic anxiety, somatic symptoms, and psychomotor retardation) seem represent a unidimensional, scalable and homogeneous construct, more associated to melancholia. This scale is possible to be evaluated through Rasch analysis, which evaluates the instrument scalability and the severity ordering of the signs and symptoms of the disorder. As most antidepressant treatments aim to increase monoaminergic transmission, and one third of patients do not achieve remission after multiple steps of treatment, the investigation of new neurobiological theories of MDD became important, like the neurotrophic and the inflammatory theories. Hence, the association between melancholic features of depression and those neurobiological variables may help both the understanding of the neurobiology of MDD, and the search for new therapeutic targets of MDD. **Objectives:** The main objective of this thesis is to evaluate the severity order (hierarchy) of the melancholic symptoms of HAM-D6 and associate them to biological variables of new theories of MDD neurobiology. This thesis includes 5 articles. The objective of the first one was to compare the clinical outcomes of depressed inpatients submitted to either electroconvulsive therapy (ECT) or pharmacotherapy. The second one aimed to perform the Rasch analysis of HAM-D6, comparing to HDRS-17, to evaluate the properties of scalability of HAM-D6 and the severity ordering of those signs and symptoms. The third one was a theoretical debate regarding the signs and symptoms that are present on melancholic depression. The fourth study aimed to evaluate the association between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and the signs and symptoms of HAM-D6. The fifth study objective was to evaluate the association of the inflammatory markers interferon-gamma (IFN- γ), Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and the interleukins (IL) 2, 4, 6, 10 and 17 with the signs and symptoms of HAM-D6. **Methods:** Inpatients from a psychiatric unit with MDD were recruited from

2011 to 2013. In the 1st study, clinical data, such as the HDRS-17, Clinical Global Impression (CGI) and Global Assessment of Functioning (GAF) were collected in the hospital admission and compared to those collected in the discharge. For the 2nd, 4th and 5th studies, we used data only from the admission. The Rasch analysis of HAM-D6, in the 2nd study, was performed in the RUMM2020 software. The associations between the signs and symptoms of HAM-D6 and the biological markers, in the 4th and 5th articles, were made through multiple linear regressions, controlled for covariates. **Results:** Study 1: Patients who made ECT were more severe in the admission, in comparison to those who were only submitted to pharmacotherapy. Remission and response rates were similar between the groups (58.1% and 84.3%, respectively, in the ECT group; 58.7% and 75.5%, respectively, in the pharmacotherapy group, nonsignificant). Study 2: HAM-D6 presented the properties of scalability and the possibility of ordering their signs and symptoms, while HDRS-17 did not. The signs and symptoms, ordered by crescent severity, were depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, guilt feelings, and psychomotor retardation. Study 4: Lower levels of BDNF were found only among patients with psychomotor retardation (mean reduction of 10.07ng/ml (IC 95% = 0.71 – 19.43); P = 0.03). Study 5: Work and activities were associated to lower levels of TNF- α (β = -0.18; P = 0.04) and higher levels of IL-10 (β = 0.2; P = 0.03). Depressed mood was associated to higher levels of IL-4 (β = 0.23; P = 0.02). Psychomotor retardation presented higher levels of IL-6 (β = 0.21; P = 0.02). **Conclusion:** Our findings support that HAM-D6 seems to represent a unidimensional construct that may represent melancholic depression. Less severe symptoms, such as work and activities and depressed mood were associated to an anti-inflammatory pattern (lower levels of TNF- α , and higher levels of IL-4 and IL-10. The most severe sign of melancholic depression, psychomotor retardation, was associated with a pro-inflammatory pattern (higher levels of IL-6) and lower levels of BDNF. These findings may contribute to find more specific targets to novel treatments for MDD.

Keywords: Depression, Melancholia, Psychometrics, Inflammation, Neurotrophins.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1 - Comparação entre a escala de depressão de Hamilton e a subescala de 6 itens de Hamilton com avaliação clínica feita por especialistas | 41 |
| Figura 2 – Exemplo de escalas com estruturas ordinal (acima) e escalar (abaixo)..... | 54 |
| Figura 3 – Exemplo de probabilidades de respostas estimadas ao confrontar-se pessoa com habilidade θ e item com dificuldade b_i | 59 |
| Figura 4 – Exemplo de Curva de Característica do Item..... | 62 |
| Figura 5 – Categorias desordenadas e ordenadas conforme os limiares para resposta (thresholds)..... | 63 |
| Figura 6 – Mapa pessoa-item da análise de Rasch | 65 |
| Figura 7 – Alterações funcionais e estruturais em subtipos depressivos | 67 |
| Figura 8 – Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal | 69 |
| Figura 9 – Resumo dos achados da presente tese | 183 |

ESTUDO 1

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Number of inpatients included in the cohort and analysis..... | 93 |
| Figure 2 – Mean Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17) score for each group at admission, discharge, and difference between admission and discharge. | 96 |
| Figure 3 – Mean duration of hospitalization of subjects in the ECT and non-ECT groups | 96 |

ESTUDO 2

| | |
|--|------------|
| Figure 1 – Major Depressive Disorder Signs and Symptoms Hierarchy | 117 |
|--|------------|

ESTUDO 4

| | |
|--|------------|
| Figure 1 – Adjusted Changes in BDNF (B Coefficient) of Each Melancholic Feature Measured by HAM-D6 ordered by severity..... | 146 |
|--|------------|

ESTUDO 5

| | |
|---|------------|
| Figure 1 – Correlations between inflammatory cytokines and melancholic features of depression..... | 166 |
|---|------------|

QUADROS

| | |
|--|-----------|
| Quadro 1 - Diagnóstico de TDM de acordo com os critérios do DSM-5 (adaptado)..... | 44 |
| Quadro 2 – Dedução Matemática do Modelo de Rasch | 57 |
| Quadro 3 – Testes para avaliação da adequação ao modelo de Rasch | 61 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----------|
| Tabela 1 – Tabela de probabilidades de acerto quando confrontada a habilidade do indivíduo com a dificuldade da questão | 56 |
| Tabela 2 – Citocinas inflamatórias e suas características..... | 74 |
| Tabela 3 – Escalas sintomáticas aplicadas nos pacientes incluídos no estudo | 83 |

ESTUDO 1

| | |
|--|-----------|
| Table 1 – Characteristics of the 147 psychiatric inpatients in the study..... | 94 |
| Table 2 – Control of Potential Confounders..... | 97 |
| Table 3 – Secondary outcomes evaluation between ECT and Not-ECT group.. | 98 |

ESTUDO 2

| | |
|---|------------|
| Table 1 – Demographic characteristics of the sample..... | 114 |
| Table 2 – Rasch analysis of HDRS-17 | 115 |
| Table 3 – Rasch analysis of HAM-D6..... | 116 |

ESTUDO 4

| | |
|--|------------|
| Table 1 – Demographic Characteristics of Patients and Controls | 144 |
| Table 2 – Median BDNF of Depressed Patients (Overall) and Patients Above the Median of Each Melancholic Feature Compared With Controls..... | 145 |

ESTUDO 5

| | |
|---|------------|
| Table 1 – Patient demographic characteristics. | 165 |
| Table 2 – Comparison of inflammatory cytokines between patients and controls. | 165 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

BDI-II – Escala de depressão de Beck, versão 2

BDNF – *Brain-Derived Neurotrophic Factor* / Fator neurotrófico derivado do cérebro

CANMAT – *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

CID – Classificação Internacional de Doenças

CRH – Hormônio liberador de corticotrofina

DALY – *Disability Adjusted Life Years* / Anos de Vida Ajustados de Incapacidade

DIF – *Differential Item Functioning* / Item com funcionamento diferencial

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

ECT – Eletroconvulsoterapia

ENEM – Exame Nacional do Ensino Médio

HAM-D6 – Escala de depressão melancólica de 6 itens

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDRS-17 – *Hamilton Depression Rating Scale* / Escala de depressão de Hamilton de 17 itens

HPA – Hipotalâmico-hipofisário-adrenal

IFN – Interferon

IL – Interleucina

MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* / Escala de depressão de Montgomery-Asberg

MAO – Monoaminoxidase

M.I.N.I. – *Mini International Neuropsychiatric Interview*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C-reativa

PSI – *Person Separation Index*

RDoC – *Research Domain Criteria*

SMPI – Índice de Protótipo de Melancolia de Sydney

TDM – Transtorno depressivo maior

TNF – *Tumor necrosis factor* / Fator de necrose tumoral

TOEFL – *Test of English as a Foreign Language*

TRI – Teoria da resposta ao item

TrkB – Receptor de tirosina quinase intracelular tipo B

WMH – World Mental Health

YLD – *Years lived with disability* / Anos de vida vividos com incapacidade

LISTA DE SÍMBOLOS

\equiv – Equivalência

∞ – Infinito

b_i – Dificuldade de um item (ou gravidade de um sinal ou sintoma)

e – Número de Euler (aproximadamente 2,7183)

\ln – Logaritmo natural

P_x – Probabilidade de um indivíduo responder corretamente a uma questão

Θ – Habilidade de um indivíduo (ou gravidade de um paciente)

χ^2 – Qui-quadrado

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 39 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 43 |
| 2.1 A DEPRESSÃO MAIOR SOB A ÓPTICA DOS CRITÉRIOS DO DSM-5 E O CONCEITO DE MELANCOLIA | 43 |
| 2.1.1 Epidemiologia da depressão maior e considerações iniciais sobre o seu diagnóstico | 43 |
| 2.1.2 Revisão histórica do conceito de depressão melancólica | 46 |
| 2.2 A RELEVÂNCIA NEUROBIOLÓGICA DOS SINAIS E SINTOMAS DA MELANCOLIA E SUA AVALIAÇÃO SOB O PONTO DE VISTA PSICOMÉTRICO .. | 49 |
| 2.2.1 Os sinais e sintomas individuais do TDM para a compreensão da sua neurobiologia..... | 49 |
| 2.2.2 A escala de depressão de Hamilton (HDRS-17) como paradigma na avaliação da sintomatologia do TDM | 50 |
| 2.2.3 A subescala melancólica de 6 itens da HDRS-17 (HAM-D6) como alternativa à avaliação de um constructo mais homogêneo de sintomas melancólicos..... | 51 |
| 2.3 O MODELO ESTATÍSTICO DE RASCH PARA VALIDAÇÃO DA UNIDIMENSIONALIDADE E MENSURAÇÃO DA GRAVIDADE DE SINTOMAS DE ESCALAS DE AVALIAÇÃO..... | 53 |
| 2.3.1 Sobre a importância das características da medida | 53 |
| 2.3.2 O modelo estatístico de Rasch | 55 |
| 2.3.2.1 Conceito | 55 |
| 2.3.2.2 O modelo matemático | 56 |
| 2.3.2.3 Ajuste das estimativas da dificuldade dos itens e da habilidade das pessoas | 58 |
| 2.3.2.4 Medidas de adequação ao modelo de Rasch | 60 |
| 2.3.2.5 Interpretação dos dados adequados ao modelo de Rasch | 64 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4 NOVAS TEORIAS ACERCA DA NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO E A SUA ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS..... | 66 |
| 2.4.1 Introdução à neurobiologia da depressão | 66 |
| 2.4.2 A hipótese das alterações no eixo HPA e suas consequências | 68 |
| 2.4.3 A teoria neurotrófica no TDM | 69 |
| 2.4.3.1 Visão geral sobre as vias de sinalização intracelulares..... | 69 |
| 2.4.3.2 O papel do BDNF no TDM e nos seus sintomas..... | 70 |
| 2.4.4 A teoria inflamatória no TDM..... | 71 |
| 2.4.4.1 Visão geral sobre o sistema imune | 72 |
| 2.4.4.2 O papel das citocinas inflamatórias no TDM e na depressão melancólica.... | 73 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 77 |
| 4 OBJETIVOS..... | 79 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 79 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 79 |
| 4.2.1 Objetivo 1 | 79 |
| 4.2.2 Objetivo 2 | 79 |
| 4.2.3 Objetivo 3 | 79 |
| 4.2.4 Objetivo 4 | 80 |
| 5 METODOLOGIA | 81 |
| 5.1 DELINEAMENTO | 81 |
| 5.2 LOCAL DE RECRUTAMENTO | 81 |
| 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... | 82 |
| 5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 82 |
| 5.5 INSTRUMENTOS..... | 82 |
| 5.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS | 83 |
| 6 ARTIGOS..... | 85 |
| 6.1 ARTIGO 1 – ORIGINAL RESEARCH..... | 85 |

| | |
|---|------------|
| 6.2 ARTIGO 2 – ORIGINAL RESEARCH..... | 105 |
| 6.3 ARTIGO 3 – LETTER..... | 129 |
| 6.4 ARTIGO 4 – ORIGINAL RESEARCH..... | 135 |
| 6.5 ARTIGO 5 – ORIGINAL RESEARCH..... | 157 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 177 |
| 7.1 DISCUSSÃO DOS ACHADOS..... | 177 |
| 7.2 LIMITAÇÕES..... | 180 |
| 7.3 PERSPECTIVAS FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS..... | 181 |
| 8 CONCLUSÕES..... | 183 |
| REFERÊNCIAS..... | 185 |
| ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA..... | 207 |
| ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 227 |
| APÊNDICE A – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO..... | 229 |

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes na população, tanto na comunidade, como em um contexto de atendimento psiquiátrico (KESSLER et al., 2005a). Além disso, em 2010, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou um relatório estimando a magnitude das consequências desse transtorno na população através da medida de anos de vida ajustados de incapacidade (do inglês, DALYs), o TDM destacou-se como uma das principais condições de saúde com impacto negativo (FERRARI et al., 2013).

Atualmente, a maneira mais utilizada para se realizar o diagnóstico do TDM é através dos critérios da 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-5), da Associação Americana de Psiquiatria (AM. PSYCHIATRY ASSOC., 2013). De acordo com o DSM-5, um paciente pode receber o diagnóstico de TDM, caso apresente 5 ou mais sinais e sintomas em uma lista de 9 características clínicas. Ostergaard (2011) observou que uma importante limitação dos critérios do TDM pelo DSM-IV (e, conseqüentemente, do DSM-5) é que, quando realizamos uma análise através da combinação de 5 sintomas dentre todos os critérios, até 1497 diferentes apresentações clínicas podem existir sendo parte do mesmo constructo do TDM.

O problema dessa heterogeneidade de apresentações clínicas é ainda mais relevante quando se percebe que há uma tendência dos psiquiatras em reificar os critérios do DSM-5 (HYMAN, 2010). Ou seja, muitas vezes os critérios são utilizados não como uma ferramenta para identificar um constructo de transtorno mental, mas sim como a definição do próprio transtorno em si. Esse fenômeno é importante de ser levado em conta especialmente quando estamos tentando identificar constructos psiquiátricos historicamente descritos, como a melancolia, um subtipo depressivo tradicionalmente considerado como sendo um transtorno mais grave e mais relacionado a variáveis biológicas (HARALD; GORDON, 2012; TAYLOR; FINK, 2008).

A depressão melancólica é um subtipo de TDM à qual psiquiatras experientes sempre atribuíram a origem dos sintomas como sendo da ordem biológica,

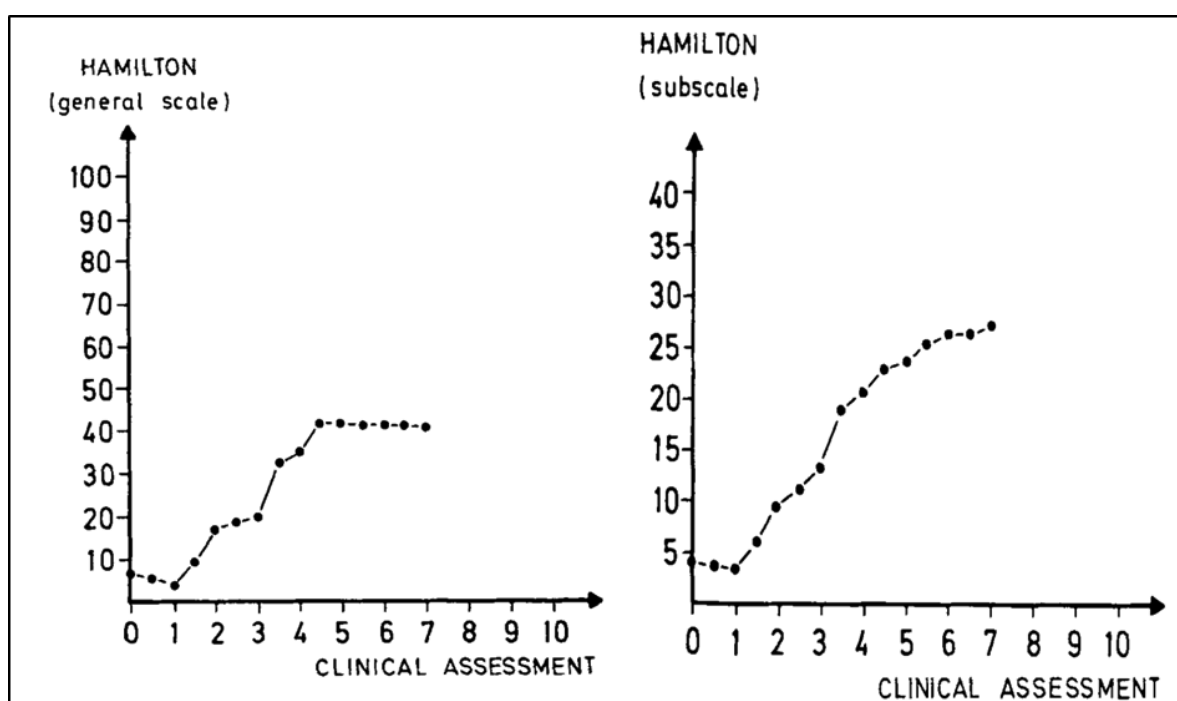
endógena (PARKER et al., 2017). Essa visão era apoiada porque esses pacientes parecem apresentar mais determinantes biológicos e genéticos; sintomatologia mais grave; maior evidência de anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário; menor resposta a placebo e resposta superior a psicofármacos e eletroconvulsoterapia (BOLWIG; SHORTER, 2007; HARALD; GORDON, 2012; SHORTER, 2007). Entretanto, apesar de a seleção desses pacientes poder ajudar na compreensão dos mecanismos biológicos do TDM, a caracterização e identificação desses indivíduos ainda é problemática e ainda passível de discussão (PARKER et al., 2017).

Em uma tentativa de melhor elucidação dos sintomas melancólicos do TDM, Bech et al. (1975) quantificou a gravidade de sintomas melancólicos avaliados pelos psiquiatras considerados mais experientes na Dinamarca na época do estudo, e comparou-a com a escala psicométrica mais frequentemente utilizada no mundo, a escala de depressão de Hamilton (do inglês, HDRS-17) (HAMILTON, 1960). Neste estudo, o autor constatou, empiricamente, que a HDRS-17 não era capaz de estimar corretamente a gravidade da melancolia avaliada por esses profissionais; entretanto, quando utilizados apenas 6 sinais e sintomas da HDRS-17, esses foram capazes de se correlacionar melhor com a avaliação psiquiátrica (Figura 1). Inúmeros estudos publicados posteriormente, sumarizados em uma revisão sistemática, mostraram que, quando utilizada essa subescala da HDRS-17 (a qual passaremos a chamar de HAM-D6), ela apresenta melhores capacidades psicométricas e um maior tamanho de efeito que a HDRS-17 em tratamentos com psicofármacos, o que corrobora com a hipótese de que esses sinais e sintomas podem, de fato, representar um constructo unidimensional da melancolia e apresentar uma assinatura biológica (TIMMERBY et al., 2017).

Com relação à neurobiologia do TDM e da melancolia, algumas grandes coortes modernas foram capazes de observar que os sinais e sintomas do TDM podem ser diferentes em termos de substrato biológico, inclusive genético (KENDLER; AGGEN; NEALE, 2013; LUX; KENDLER, 2010), de modo que a análise individual dos sintomas do TDM pode ser uma fonte importante de dados clínicos (FRIED et al., 2014). Durante a metade e final do século XX, a teoria monoaminérgica da depressão – aquela cuja neurobiologia da DM poderia ser explicada por problemas relacionados à transmissão sináptica de serotonina, noradrenalina e dopamina – foi preponderante, o que fez com que todos os

fármacos antidepressivos, até o momento, atuassem direta ou indiretamente por esse mecanismo (DOWLATI et al., 2010). No entanto, mais recentemente, novas teorias, como a teoria das neurotrofinas cerebrais e a teoria inflamatória do TDM (EYRE; BAUNE, 2012), surgiram com o intuito de esclarecer o motivo de cerca de um terço dos pacientes com TDM não atingirem remissão mesmo após múltiplas tentativas de tratamento com antidepressivos (RUSH et al., 2004).

Figura 1 – Comparação entre a escala de depressão de Hamilton e a subescala de 6 itens de Hamilton com avaliação clínica feita por especialistas



Fonte: BECH et al., 1975

Apesar dos avanços no conhecimento da neurobiologia do TDM, como mencionado anteriormente, e das técnicas psicométricas – que permitem avaliar a unidimensionalidade, ordenamento da gravidade de sintomas e a capacidade da medida de escalas de avaliação –, até o presente momento nenhum estudo se propôs a avaliar os sinais e sintomas melancólicos da HAM-D6 individualmente com os novos modelos etiológicos propostos do TDM. Por conseguinte, podemos concluir que a avaliação das capacidades psicométricas da HAM-D6 precisa ser replicada, e

que a associação dos seus sinais e sintomas com variáveis biológicas – como níveis de neurotrofinas cerebrais e marcadores inflamatórios – pode ser importante para uma melhor compreensão da neurobiologia da depressão melancólica, além de fornecer substrato teórico para o desenvolvimento de novos tratamentos para os pacientes que sofrem dessa condição psiquiátrica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A DEPRESSÃO MAIOR SOB A ÓPTICA DOS CRITÉRIOS DO DSM-5 E O CONCEITO DE MELANCOLIA

2.1.1 Epidemiologia da depressão maior e considerações iniciais sobre o seu diagnóstico

A maior fonte de dados acerca da prevalência do TDM é proveniente do *World Mental Health (WMH) surveys* (KESSLER et al., 2005b), que reúne dados de diversos países do mundo. Através desses dados, estima-se que prevalência média ao longo da vida desse transtorno é de aproximadamente 11,1% em países em desenvolvimento e de 14,6% em países desenvolvidos, com uma distribuição de frequência entre sexos de 2 casos em mulheres para cada caso em homens (BROMET et al., 2011). Isso faz com que os transtornos de humor, juntamente com os transtornos de ansiedade, sejam as condições psiquiátricas mais prevalentes no mundo (KESSLER et al., 2005a, 2005b).

Além disso, o impacto dessa condição na saúde da população mundial passou a receber mais atenção com o desenvolvimento, por parte da OMS, das medidas de anos de vida vividos com incapacidade – do inglês, *years lived with disability* (YLDs) – e anos de vida ajustados de incapacidade – do inglês, *disability adjusted life years* (DALYs), a qual é a soma de YLDs com anos de vida perdidos. No último relatório de 2010, o TMD apareceu globalmente em 11º lugar em causa global de DALYs, responsável por 2,5% de todos os DALYs mundiais. Entretanto, foi a segunda causa mundial de YLDs, responsável por 8,2% de todos os YLDs mundiais, ficando atrás apenas da condição de dor lombar (FERRARI et al., 2013).

Entretanto, apesar da alta prevalência e grande magnitude desse transtorno na população, o diagnóstico do TDM não é livre de críticas, o que pode tanto causar problemas nas estimativas citadas, bem como impactar negativamente nos resultados de pesquisas empíricas, na clínica psiquiátrica e no ensino da psiquiatria (KENDLER, 2016). Atualmente, o método mais utilizado para diagnóstico do TDM é através dos critérios do DSM-5, os quais estão explicitados no Quadro 1.

**Quadro 1 – Diagnóstico de TDM de acordo com os critérios do DSM-5
(adaptado)**

| Critérios Diagnósticos |
|--|
| <p>A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido 2. Anedonia 3. Perda ou ganho de peso 4. Insônia ou hipersonia 5. Agitação ou retardo psicomotor 6. Fadiga ou perda de energia 7. Inutilidade ou culpa excessiva 8. Diminuição da concentração 9. Pensamentos de morte |
| B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo |
| <p>C. O episódio não é atribuível aos efeitos de substância ou outra condição médica</p> <p>Nota: Embora sintomas do critério A possam ser considerados como respostas apropriadas a uma perda significativa (p.ex., luto), a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal também deve ser cuidadosamente considerada.</p> |
| D. O episódio não é melhor explicado por outros transtornos psiquiátricos |
| E. Nunca houve um episódio maníaco ou hipomaníaco |

Fonte: AM. PSYCHIATRY ASSOC., 2013

Esses critérios, com exceção da nota após o critério C, a respeito de perdas, são idênticos aos do DSM-III (1980), cujo foco era eminentemente a confiabilidade do diagnóstico; ou seja, o grau de concordância com o qual um grupo de psiquiatras pode alcançar ao fazer o diagnóstico (BECH, 2012). Entretanto, esses critérios foram estabelecidos através de consenso, em vez de pesquisa empírica (BECH, 2012; KENDLER; GARDNER, 1998). Por exemplo, os critérios do DSM-5 requerem

um preenchimento de 5 entre 9 sintomas, enquanto os da 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) requerem um preenchimento de 6 de 10 sintomas. Nesses dois manuais, o ponto de corte para a definição do diagnóstico foi baseado no conceito tipológico e filosófico de que, para algo ser definido como tal, esse deve apresentar mais da metade das características do fenômeno (BECH, 2016).

Assim, essa definição passou a apresentar problemas importantes quanto à validade do diagnóstico; isso é, à conclusão que a medida corresponde acuradamente ao fenômeno real. Por exemplo, quando são comparados os critérios do DSM-5 às descrições históricas do TDM, o DSM-5 dá menos ênfase a sintomas cognitivos, físicos e alterações psicomotoras, ao passo que sintomas neurovegetativos são mais valorizados (KENDLER, 2016). Alguns estudos também indicam que diferenças clínicas relevantes são observadas na expressão do TDM entre sexos, podendo os critérios do DSM-5 representar melhor sintomas mais prevalentes em mulheres do que em homens (CAVANAGH et al., 2017; ØSTERGAARD, 2018a). Além disso, há, recentemente, uma crescente tendência à reificação dos critérios do DSM-5, o que significa que, frequentemente, psiquiatras têm-se utilizado dos critérios do DSM-5 não como um método para identificação do fenômeno, mas sim como a própria definição dele (HYMAN, 2010).

Todas essas considerações acima mencionadas podem ser, pelo menos em parte, explicadas pela grande heterogeneidade de apresentações clínicas que são permitidas pelo DSM-5. Uma análise combinatória feita por Ostergaard et al. (2011) demonstrou que um total de 1497 diferentes combinações de sintomas são possíveis de existir com esses critérios diagnósticos. A falta de especificidade no reconhecimento da síndrome depressiva pode justificar tanto a dificuldade em melhor elucidar a neurobiologia da depressão (HOLTZHEIMER; MAYBERG, 2011), quando a heterogeneidade de respostas clínicas aos psicofármacos atualmente disponíveis (GAYNES et al., 2009). Além disso, o uso dos critérios em pesquisas clínicas dificulta o reconhecimento de constructos mais homogêneos historicamente descritos, como o da depressão melancólica, um subtipo da depressão que psiquiatras experientes sempre acreditaram ser mais relacionados a variáveis biológicas (LEVENTHAL; REHM, 2005).

2.1.2 Revisão histórica do conceito de depressão melancólica

A definição do conceito de melancolia não é uniforme ao longo da história da psiquiatria, pois, desde a antiguidade, até às definições da psiquiatria moderna – iniciadas no século XIX e praticamente concluídas no século XX – diferentes ênfases a sinais e sintomas foram propostas (KENDLER, 2017). O termo “melancolia” origina da Grécia antiga, significando “bile negra”, pois fazia parte da teoria dos humores de Hipócrates (JACKSON, 1978). De acordo com Hipócrates, haveria 4 humores – sangue, bile amarela, bile negra e fleuma –, e quando havia algum desbalanço de um sobre os outros, aconteceria a doença. Assim, havia a doença melancolia, o humor melancolia (bile negra) e o temperamento melancólico, o que fez com que Hipócrates, traduzido por Jones & Withington (1868), fizesse a primeira descrição de uma síndrome aparentemente depressiva:

A urina dessa paciente estava completamente preta, fina e aquosa. Estava presente o coma, aversão a comida, desânimo, insônia, irritabilidade, inquietação, a mente afetada por melancolia.

Entretanto, conforme apontam Berrios e Porter (1995), a ideia atual que se tem dos transtornos afetivos (depressão e mania) data da segunda metade do século XIX através da transformação dos conceitos históricos de melancolia e mania. Até os anos iniciais do século XIX, a melancolia era um conceito que abrangia diversas apresentações clínicas, cujo denominador comum era a presença de poucos (em vez de muitos) delírios. Ou seja, até aquela época, é possível que casos leves do que hoje consideramos esquizofrenia pudessem ser diagnosticados como melancolia, ao passo que pacientes gravemente deprimidos talvez não o fossem (BERRIOS; PORTER, 1995).

Ao final do século XIX e início do século XX, impulsionados pelo crescimento da medicina cardiovascular, passou a ganhar popularidade o termo “depressão”, que significaria uma redução de alguma função (BERRIOS, 1988); portanto, os estados depressivos seriam um estado de “depressão mental”. Ainda na primeira metade do século XX, Kraepelin foi quem consolidou, de fato, esse termo, ao aglutinar suas descrições clínicas de melancolia simples, estupor, melancolia grave, melancolia

fantástica e melancolia delirante, todos sobre a nomenclatura dos “estados depressivos” (TREDE et al., 2005).

Kraepelin, até a 7ª edição do seu “Livro de Clínica Psiquiátrica para Estudantes e Médicos”, cunhou a definição da melancolia como sendo uma doença “endógena”, de origem provavelmente biológica, de mau prognóstico e não relacionada a precipitantes externos (KRAEPELIN; DEFENDORF, 1902). Quando definiu a “melancolia involutiva”, Kraepelin (1902) foi bastante preciso em definir essa condição como sendo de origem biológica e com sintomas “endógenos”:

A melancolia é restrita a algumas condições de depressão mental que ocorrem no período de involução. Ela deve ser distinguida da melancolia de outros autores, que aplicam esse termo a qualquer outra condição de depressão. [...] Melancolia, como dito aqui, representa dois grupos de casos, que são caracterizados por **depressão uniforme com medo, vários delírios de auto-acusações, de perseguição e de uma natureza hipocondríaca, com moderado turvamento da consciência, e um distúrbio do trilha do pensamento, levando a um maior número de casos após um curso prolongado de deterioração mental. Etiologia** – a doença deve ser vista como uma das evidências do início da velhice. A maioria dos casos começa entre 40 e 60 anos. [...] O começo é gradual, se estendendo por meses ou anos. Os pacientes ficam tristes, desanimados e apreensivos, e não veem mais alegria no seu trabalho ou em casa. São tomados por dúvidas, medos, e auto-acusações, recusando-se a serem consolados por amigos. (grifo do autor)

Entretanto, Berrios (1991) aponta que na oitava edição do livro de Kraepelin, ele desiste do conceito de melancolia involutiva com base nos trabalhos de seu aluno, Dreyfus, quem acompanha os pacientes diagnosticados por Kraepelin como tendo melancolia, e verifica que o prognóstico desses pacientes não era tão ruim como o esperado. Entretanto, a discussão sobre a melancolia ser um grupo distinto de outros estados depressivos continuou até o presente momento (KENDLER, 2016; SHORTER, 2007), sendo inclusive citado por Freud, em Luto e Melancolia, que influenciou todo o desenvolvimento da psiquiatria durante o século XX (FREUD, 1917):

A melancolia, cuja definição varia mesmo na psiquiatria descritiva, apresenta-se em variadas formas clínicas, cujo agrupamento em uma só unidade não parece estabelecido, e das quais algumas lembram antes

afecções somáticas¹ do que psicogênicas. Sem contar as impressões disponíveis a qualquer observador, nosso material se limita a um pequeno número de casos, cuja natureza psicogênica não permitia dúvidas.

Até a década de 1980, apesar de a maioria dos psiquiatras experientes acreditar que existiam 2 tipos de depressão – uma melancólica, endógena, autônoma, e outra não-melancólica, reativa –, essa discussão perdeu força quando a Associação Americana de Psiquiatria decidiu, no DSM-III (1980), aglutinar todos os estados depressivos (com exceção da distímia) em um único diagnóstico de TDM (SHORTER, 2007). Essa discussão foi tão ampla, que, pouco antes de o manual completar uma década desde a publicação, Zimmerman & Spitzer (1989), coordenadores da força tarefa do DSM-III, precisaram publicar um artigo na maior revista de psiquiatria da época, para justificar o seu posicionamento. A argumentação foi com base em não haver tantos dados empíricos para sustentar uma divisão de diagnósticos; entretanto, ressaltaram que mantiveram a melancolia como um especificador, acreditando que ela poderia vir a se tornar um diagnóstico independente na quarta edição do manual (TAYLOR; FINK, 2008; ZIMMERMAN; SPITZER, 1989).

Algumas evidências empíricas sustentam a melancolia como uma categoria diagnóstica distinta, principalmente aquelas relativas à resposta ao tratamento (BROWN, 2007). Tradicionalmente, a depressão melancólica não seria responsiva a psicoterapia (THASE; FRIEDMAN, 1999); em contraste, os tratamentos mais eficazes seriam os antidepressivos tricíclicos e eletroconvulsoterapia (RASMUSSEN, 2011). Além disso, a melancolia seria um transtorno de maior gravidade, com baixa resposta a placebo e hiperatividade do eixo hipotalâmico-hipofisário (CORYELL, 2007; LAMERS et al., 2013). A depressão não-melancólica (reativa) teria uma maior gravidade quando o paciente se depara com estressores maiores, ao passo que pacientes com critérios clínicos para depressão melancólica e pacientes com maior risco genético para TDM teriam maior gravidade de sintomas após eventos menores e menos importantes (HARKNESS; MONROE, 2006; KENDLER; THORNTON; GARDNER, 2001). Pacientes com mais episódios durante a vida também aparentam

¹ Na edição citada, o tradutor observa que, no original, *somatish*, caberia a tradução como “orgânicas”, visto que uma doença somática pode ser ainda psicossomática.

precisar de menores estressores para apresentar um novo episódio (KENDLER; THORNTON; GARDNER, 2000). Outra grande coorte recente também apoiou a versão de Kraepelin de que o TDM tardio pode ser fator de risco para quadros demenciais (SINGH-MANOUX et al., 2017).

Por fim, os estudos de Parker (PARKER; HADZI-PAVLOVIC, 1996) defenderam, como característica clínica principal da melancolia a lentificação psicomotora, que poderia ser avaliada através do instrumento CORE e o Índice de Protótipo de Melancolia de Sydney (do inglês, SMPI) (PARKER, 2007; PARKER et al., 2013, 2017). Em 2010, o mesmo pesquisador publicou editorial na revista *American Journal of Psychiatry* defendendo uma separação da melancolia do transtorno depressivo maior no DSM-5, porém os critérios permaneceram como os originais, de 1980 (PARKER et al., 2010).

2.2 A RELEVÂNCIA NEUROBIOLÓGICA DOS SINAIS E SINTOMAS DA MELANCOLIA E SUA AVALIAÇÃO SOB O PONTO DE VISTA PSICOMÉTRICO

2.2.1 Os sinais e sintomas individuais do TDM para a compreensão da sua neurobiologia

A ideia de que alguns sinais e sintomas do TDM têm maior associação com variáveis biológicas não é apoiada apenas por descrições históricas desse transtorno. Um crescente corpo de evidências sugere, por exemplo, que os sintomas individuais do TDM listados pelo DSM-5 podem ser uma fonte importante de informação clínica e biológica (FRIED et al., 2015).

Fried et al., por exemplo, avaliou cerca de três mil acadêmicos internos com TDM e percebeu que o estresse tem impacto diferente na gravidade de cada um dos sintomas depressivos (FRIED et al., 2014, 2015). Enquanto as alterações psicomotoras e o sintoma de perda de interesse foram as características clínicas com maior aumento de gravidade após os pacientes serem submetidos a estresse, a ideação suicida e problemas relacionados ao sono pioraram em menor magnitude (FRIED et al., 2015). Além disso, variáveis como sexo, trauma na infância, história

de depressão, eventos de vida estressores, horas de trabalho e neuroticismo influenciam diferentemente a gravidade dos 9 sintomas de TDM do DSM-5 (FRIED et al., 2014). Outro estudo sugere que pode haver múltiplos padrões de diferenças etiológicas, curso e tratamento do TDM de acordo com sintomas cognitivos ou neurovegetativos apresentados (LUX; KENDLER, 2010).

Além disso, em uma coorte de gêmeos, Kendler (2013) chegou à conclusão de que há padrões genéticos diferentes que influenciam grupos diferentes de sintomas do TDM (KENDLER; AGGEN; NEALE, 2013). Enquanto um padrão genético foi associado a sintomas cognitivos e alterações psicomotoras, outros dois padrões foram mais associados a sintomas neurovegetativos e sintomas de humor (KENDLER; AGGEN; NEALE, 2013). Entretanto, embora os transtornos mentais ainda não sejam possíveis de se avaliar com medidas laboratoriais quantitativas, os níveis de prejuízo e gravidade têm sido representados de maneira bem-sucedida por escalas de avaliação de gravidade (HYMAN, 2010).

2.2.2 A escala de depressão de Hamilton (HDRS-17) como paradigma na avaliação da sintomatologia do TDM

A HDRS-17 é, provavelmente, a escala de avaliação sintomática do TDM mais utilizada no mundo (WILLIAMS, 2001), tendo sido publicada por Max Hamilton em 1960 (HAMILTON, 1960). Originalmente, ela é composta por 21 itens, embora o próprio Hamilton tenha ressaltado que os últimos 4 itens não deveriam contribuir para o escore total, por não fazerem parte da doença, ou serem infrequentes, ou não contribuírem para o escore total de gravidade (WILLIAMS, 2001). Desse modo, a escala mais utilizada é a composta por 17 itens (Anexo A), em que cada item representa sinais ou sintomas do TDM, graduados em escalas Likert, com entre três a cinco categorias cada.

Hamilton construiu a HDRS-17 com base nos modelos estatísticos de análise fatorial, tendo sido um dos maiores psicometristas do século XX (BECH, 2012). Algumas características da escala, como boas capacidades de consistência interna, confiabilidade inter-avaliadores, re-teste, e validade convergente e discriminante, fizeram essa escala, por mais de 40 anos, ser considerada a padrão-ouro na

avaliação do TDM (BAGBY et al., 2004). Entretanto, diversas críticas têm sido feitas a esse instrumento como método de avaliação da gravidade do TDM, especialmente na sua utilização para pesquisas empíricas como ensaios clínicos randomizados (ØSTERGAARD, 2018b).

Algumas críticas à HDRS-17 são especialmente importantes para considerá-la válida para a avaliação dos sintomas do TDM. Primeiro, aparentemente o escore total parece não representar a gravidade real percebida por psiquiatras experientes (BECH et al., 1975). Além disso, mesmo os pontos de corte, na literatura – para classificação do TDM em gravidade mínima, média, moderada e grave – parecem não ser homogêneos e não haver consenso (KRISTON; VON WOLFF, 2011; ZIMMERMAN et al., 2013). E, finalmente, para a escala ser considerada válida, cada item deveria refletir uma informação única para a gravidade da variável latente que está sendo estudada – no caso, o TDM (BECH, 2016; ØSTERGAARD, 2018b). Diversos estudos têm mostrado que a HDRS-17 não preenche esse último requisito, visto que ele requer um constructo unidimensional para ser avaliado (BECH et al., 1981; GIBBONS; CLARK; KUPFER, 1993; MÖLLER, 2001; SANTOR; COYNE, 2001).

De acordo com deVellis (2016), uma escala pode ser considerada unidimensional quando os itens dividem, entre si, uma e somente uma variável latente em comum, de modo que possam ser combinados para formar uma escala (DEVELLIS, 2016). Em psicometria, isso significa que os itens devem representar somente um constructo psiquiátrico ou psicológico de base, sendo que a consequência disso é poder somar os escores dos itens para gerar um único escore, preferencialmente escalar.

2.2.3 A subescala melancólica de 6 itens da HDRS-17 (HAM-D6) como alternativa à avaliação de um constructo mais homogêneo de sintomas melancólicos

Bech et al. (1981), em sua tese de doutorado, utilizou-se da definição historicamente descrita para melancolia, comparando a avaliação clínica dos psiquiatras considerados mais experientes na Dinamarca com a HDRS-17. Os

pacientes eram todos pacientes internados por depressão grave, e foram considerados com sintomas endógenos caso, além da alteração do humor, apresentassem pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) mudanças na atividade psicomotora; (2) variação diurna dos sintomas; (3) crenças infundadas de baixa auto-estima. Ao passo que a HDRS-17 total não foi capaz de concordar com a avaliação dos psiquiatras, 6 itens da escala foram considerados suficientes e necessários para uma melhor concordância (Figura 1). Os itens da HDRS-17 que pareceram representar um constructo mais unidimensional e homogêneo foram o humor deprimido, sentimentos de culpa, trabalho e atividades, retardo psicomotor, ansiedade psíquica e sintomas somáticos gerais (BECH et al., 1981).

Após a construção dessa escala, inúmeros estudos posteriores replicaram o achado de a HAM-D6 ter melhores propriedades psicométricas. Por exemplo, vários estudos demonstraram que, ao contrário da HDRS-17, a HAM-D6 representa um constructo unidimensional (BECH et al., 2009, 2014, 2015; BENT-HANSEN; BECH, 2011; LECRUBIER; BECH, 2007). Além disso, é capaz de medir um maior tamanho de efeito em ensaios clínicos com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (BECH et al., 2002; BOESSEN et al., 2013), incluindo uma reanálise psicométrica do maior ensaio clínico que comparou psicofármacos para o tratamento da depressão, o STAR*D (RUSH et al., 2004), a qual concluiu que a HAM-D6 é mais sensível ao efeito do fármaco citalopram (ØSTERGAARD et al., 2014). Para a desvenlafaxina, um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina, esse efeito de maior sensibilidade da HAM-D6 em relação à HDRS-17 também foi demonstrado (BECH et al., 2010). Outro estudo demonstrou que essa capacidade em medir um maior tamanho de efeito em tratamentos com psicofármacos pode resultar em um maior poder estatístico para detectar diferenças entre antidepressivos e placebo (ØSTERGAARD; BECH; MISKOWIAK, 2016).

Revisão sistemática recente objetivou a avaliação das capacidades psicométricas da escala, e mostrou que a HAM-D6, em comparação com a HDRS-17 e a escala de depressão de Montgomery-Asberg (do inglês, MADRS), foi superior em termos de escalabilidade, transferabilidade (ou seja, apresenta capacidade psicométrica semelhante em diferentes sexos e idades), e sensibilidade à mudança de gravidade após algum tratamento (TIMMERBY et al., 2017). Em outro estudo, todos os ensaios clínicos que avaliaram tratamentos biológicos e reanalisados com a

HAM-D6 apresentaram maior tamanho de efeito do que a HDRS-17 (KYLE et al., 2016). Essas propriedades também foram validadas em culturas diferentes, como a versão francesa da HAM-D6 (CHAMBON et al., 1990) e uma recente versão em hebraico (BACHNER et al., 2013).

Todo esse corpo de evidências aponta que a HAM-D6, elaborada inicialmente com pacientes internados com depressão grave e endógena, é capaz de medir um constructo unidimensional, o qual parece ser mais ligado a variáveis biológicas – coerente com a melancolia –, visto que são sintomas mais sensíveis a tratamentos biológicos.

2.3 O MODELO ESTATÍSTICO DE RASCH PARA VALIDAÇÃO DA UNIDIMENSIONALIDADE E MENSURAÇÃO DA GRAVIDADE DE SINTOMAS DE ESCALAS DE AVALIAÇÃO

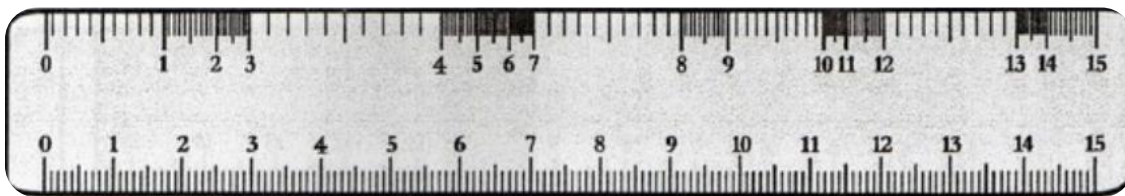
2.3.1 Sobre a importância das características da medida

Tanto os critérios do DSM-5, quanto os itens da HDRS-17, foram desenvolvidos dentro do âmbito da psicometria clássica da medida (BECH, 2012). No primeiro, os critérios (ou itens) são respondidos de maneira dicotômica – “sim ou não” –, de modo que o paciente apresentará o constructo da medida caso apresente um determinado número de respostas positivas (“sim”). No segundo, cada pergunta apresenta uma graduação que pode ir, no mínimo, de zero a dois, até, no máximo, de zero a quatro. Em ambos os casos, a psicometria clássica não foi capaz de avaliar dois aspectos importantes da medida: a escalabilidade e a mensuração da gravidade (importância) de cada item.

Em relação à escalabilidade, essa propriedade é o reflexo de o quanto a variável é capaz de fornecer um escore intervalar, contínuo, em vez de simplesmente ordinal (DA ROCHA et al., 2013). A simples soma de escores não garante que o intervalo entre os números seja uniforme, o que faz com que não possam ser calculadas mudanças de escore, como, por exemplo, inferir que a quantidade de variável latente de um indivíduo (ex.: a gravidade da depressão)

tenha dobrado ao passar do escore “10” para o escore “20” (DA ROCHA et al., 2013). Isso também impossibilita que possam ser computados tamanhos de efeito parametrizados para fins de comparação estatística. A diferença entre escores ordinais e escores com propriedade de escalabilidade está indicada na Figura 2. A propriedade de escalabilidade é importante para a possibilidade da inferência de mensuração de um constructo unidimensional (TENNANT; PALLANT, 2006).

Figura 2 – Exemplo de escalas com estruturas ordinal (acima) e escalar (abaixo)



Fonte: Chahamovich (2007)

Quanto à mensuração da gravidade (dificuldade²) de cada item, essa característica vem da probabilidade de cada item ser respondido dado que o indivíduo apresente uma determinada quantidade da variável latente (BECH, 2012). Na teoria psicométrica clássica, todos os itens são considerados como iguais em peso, e não leva em consideração a probabilidade de ele ser respondido pelo indivíduo na qual a escala é aplicada (PALLANT; TENNANT, 2007). Portanto, como exemplo da HDRS-17, o item “insônia inicial” (dificuldade em iniciar o sono) tem o mesmo peso de “ideação suicida”, e não leva em consideração que, enquanto esse deve ser, provavelmente, respondido apenas por indivíduos que se apresentem gravemente deprimidos, aquele deve ser, provavelmente, respondido, inclusive por indivíduos com pouca gravidade de depressão. Esse aspecto da medida é importante para a compreensão qualitativa do contínuo de gravidade da medida.

² A dificuldade de cada item será, em termos psicométricos, a gravidade de cada sintoma ou sinal.

2.3.2 O modelo estatístico de Rasch

2.3.2.1 Conceito

O modelo estatístico de Rasch foi desenvolvido pelo homônimo George Rasch, sendo originalmente construído para avaliação de desempenho na área da educação, pois um de seus objetivos é possibilitar a discriminação entre questões fáceis e difíceis de serem respondidas (TENNANT; CONAGHAN, 2007). Esse modelo faz parte do que hoje se considera um conjunto de modelos estatísticos chamados de “Teoria da Resposta ao Item” (TRI) (ANDRICH, 2004) e, de fato, avaliações educacionais modernas como o Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) e o *Test of English as a Foreign Language* (TOEFL) utilizam esses modelos para a parametrização dos escores finais de seus aplicantes (INEP, 2012; WAINER; WANG, 2001). Entretanto, ao contrário de outros modelos de TRI, que procuram um modelo estatístico que explique os dados encontrados, o modelo de Rasch tem um paradigma inverso: ele parte de um modelo unidimensional e escalar e verifica se os dados obtidos se adequam a ele (ANDRICH, 2004).

O modelo unidimensional de Rasch concebe que a probabilidade de sucesso em uma questão (ou item, ou sintoma) depende de apenas dois parâmetros: a dificuldade da questão e a habilidade do indivíduo (BOND; FOX, 2015). Assim, quanto mais difícil a questão, mais habilidade um indivíduo precisará ter para respondê-la corretamente. Analogamente, quanto mais grave for um sinal ou sintoma, mais gravemente doente um paciente precisará estar para apresentá-lo. Esse modelo está exemplificado na Tabela 1. Consequentemente, os dados apresentarão a capacidade de escalabilidade e ordenamento de gravidade caso eles se adequem (mesmo que com algum grau de erro) ao padrão de respostas exemplificado na Tabela 1.

Tabela 1 – Tabela de probabilidades de acerto quando confrontada a habilidade do indivíduo com a dificuldade da questão ³

| Pessoas | Itens | | | | | | | | | | |
|-----------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | K | J | I | H | G | F | E | D | C | B | A |
| 11 | .500 | .866 | .924 | .949 | .963 | .973 | .980 | .986 | .991 | .995 | .999 |
| 10 | .134 | .500 | .653 | .741 | .801 | .847 | .884 | .915 | .942 | .968 | .995 |
| 9 | .076 | .347 | .500 | .603 | .682 | .746 | .801 | .851 | .896 | .942 | .991 |
| 8 | .051 | .259 | .397 | .500 | .585 | .659 | .726 | .789 | .851 | .915 | .986 |
| 7 | .037 | .199 | .318 | .415 | .500 | .578 | .653 | .726 | .801 | .884 | .980 |
| 6 | .027 | .153 | .254 | .341 | .422 | .500 | .578 | .659 | .746 | .847 | .973 |
| 5 | .020 | .116 | .199 | .274 | .347 | .422 | .500 | .585 | .682 | .801 | .963 |
| 4 | .014 | .085 | .149 | .211 | .274 | .341 | .415 | .500 | .603 | .741 | .949 |
| 3 | .009 | .058 | .104 | .149 | .199 | .254 | .318 | .397 | .500 | .653 | .924 |
| 2 | .005 | .032 | .058 | .085 | .116 | .153 | .199 | .259 | .347 | .500 | .866 |
| 1 | .001 | .005 | .009 | .014 | .020 | .027 | .037 | .051 | .076 | .134 | .500 |

Fonte: Adaptado de Bond e Fox (2015)

2.3.2.2 O modelo matemático

A análise de Rasch pressupõe que a probabilidade de um indivíduo acertar uma questão i (P_x) depende unicamente de uma função da diferença entre a habilidade do indivíduo (θ) e a dificuldade da questão (b_i). Ou seja, a gravidade do transtorno e a gravidade do sinal ou sintoma. Esse pressuposto está expresso, matematicamente, na coluna A do Quadro 2 (CHRISTENSEN; KREINER; MESBAH, 2012). Porém, ao passo que P_x varia de 0 a 1, a diferença entre θ e b_i pode variar de $-\infty$ a $+\infty$. Portanto, até esse ponto, esses dois parâmetros são apenas equivalentes, sendo necessário que alguns ajustes matemáticos sejam realizados para que eles possam ficar em pé de igualdade (coluna B do Quadro 2) (WRIGHT; STONE, 1979). O limite superior da equação pode ser resolvido transformando a P_x em *Odds* da P_x

³ As letras representam a dificuldade dos itens e os números em negrito representam a habilidade das pessoas. A dificuldade dos itens diminui de K a A, enquanto a habilidade das pessoas aumenta de 1 a 11. Quando um item apresenta uma dificuldade igual à habilidade de uma pessoa, a probabilidade de acerto é igual a 50% (a probabilidade de erro ou acerto é igual).

(coluna C do Quadro 2), fazendo com que a P_x possa variar de 0 a infinito. Já o limite inferior pode ser resolvido extraindo-se o logaritmo natural da *Odds* (coluna D do Quadro 2) (WRIGHT; STONE, 1979). Assim, podemos igualar a diferença entre θ e b_i ao logaritmo natural da *Odds* da P_x , pois ambos os lados da equação apresentam os mesmos limites inferior e superior e satisfazem os pressupostos do Rasch. A coluna E do Quadro 2 demonstra a fórmula de Rasch deduzida quando se iguala o logaritmo da *Odds* da P_x à diferença entre θ e b_i , e, após, isolando-se a P_x da equação.

Quadro 2 – Dedução Matemática do Modelo de Rasch

| A | B | C | D | E |
|-------------------------|---|------------------------------------|---|---|
| Rasch | Probabilidade | Odds | Ln(Odds) | Rasch |
| $P_x = f(\theta - b_i)$ | $0 < P_x < 1$ $-\infty < (\theta - b_i) < \infty$ $P_x \equiv (\theta - b_i)$ | $0 < \frac{P_x}{1 - P_x} < \infty$ | $-\infty < \ln \left[\frac{P_x}{1 - P_x} \right] < \infty$ | $P_x = \frac{e^{\theta - b_i}}{1 + e^{\theta - b_i}}$ |

A: modelo de Rasch simplificado

B: equivalência entre probabilidade de acertar a questão (P_x) e diferença entre habilidade do indivíduo (θ) e dificuldade da questão (b_i).

C: transformação da P_x em *Odds*

D: transformação da Odds de acertar a questão em Ln(Odds)

E: modelo de Rasch completo ao igualar a função da P_x à diferença entre θ e b_i e isolando-se P_x

Fonte: Andrich (2010)

O modelo de Rasch também pode ser estendido para quando os itens têm mais de 1 categoria, como é o caso da HDRS-17. Esse modelo de Rasch é chamado de *Partial Credit*, com a fórmula derivada apresentada na Equação (1), que, além de θ e b_i , acrescenta o parâmetro k para as categorias de cada questão (PALLANT; TENNANT, 2007).

$$\ln \left(\frac{P_{xk}}{1 - P_{xk}} \right) = \theta - b_{ik} \quad (1)$$

2.3.2.3 Ajuste das estimativas da dificuldade dos itens e da habilidade das pessoas

Conforme visto anteriormente, a diferença entre a habilidade do indivíduo (θ) e a dificuldade da questão (b_i) é expressa em termos do logaritmo natural da *Odds* da probabilidade de acertar a questão, também chamado de unidade logit. Portanto, tanto a dificuldade dos itens (gravidade dos sinais e sintomas) quanto a habilidade das pessoas (gravidade do transtorno) serão expressas através dessa unidade.

Existem pelo menos três métodos para se realizar a estimativa da dificuldade dos itens e da habilidade das pessoas através da fórmula de Rasch (CHRISTENSEN; KREINER; MESBAH, 2012; WRIGHT; STONE, 1979). De modo geral, a primeira etapa do processo é uma estimativa da dificuldade dos itens através da percentagem de acertos do item (divisão entre o número de pessoas que responderam corretamente ao item e o número total de pessoas) (BOND; FOX, 2015). Após, extrai-se o logaritmo natural da *Odds* dessa probabilidade e soma-se uma constante de modo que a dificuldade média dos itens fique parametrizada em zero. Isso fará com que tenhamos uma estimativa de dificuldade inicial dos itens, na unidade logit, com o qual o modelo de Rasch iniciará o processo de estimação. Até esse momento, esses logits de dificuldade estão em um nível ordinal da medida, os quais serão, posteriormente, transformados para o nível escalar.

Uma vez que se tenha calculado uma estimativa inicial da dificuldade dos itens, conseguimos estimar a probabilidade de uma pessoa com uma dada habilidade de acertar cada item, através da fórmula de Rasch. Por exemplo, quando uma pessoa com habilidade de 2 logit encontra um item com dificuldade de 2 logit, a probabilidade de acerto é de 0,5 (Equação 2).

$$P_x = \frac{e^{\theta-b_i}}{1 + e^{\theta-b_i}} = \frac{e^{2-2}}{1+e^{2-2}} = 0,5 \quad (2)$$

Caso o mesmo item seja respondido por uma pessoa com habilidade de 3 logit, a probabilidade de acerto é 0,73 (Equação 3) e, conseqüentemente, a probabilidade de erro é 0,27.

$$P_x = \frac{e^{\theta-b_i}}{1 + e^{\theta-b_i}} = \frac{e^{3-2}}{1+e^{3-2}} = 0,73 \quad (3)$$

A multiplicação das probabilidades de ocorrências dos acertos e erros dos itens observados em uma pessoa é a probabilidade de a pessoa encontrar-se naquele nível de habilidade, conforme mostra a Figura 3. (WRIGHT; STONE, 1979).

Figura 3 – Exemplo de probabilidades de respostas estimadas ao confrontar-se pessoa com habilidade θ e item com dificuldade b_i

| | | Questão A | Questão B | Questão C | Questão D | Questão E | Dificuldade dos itens, em Logits |
|-----------------|-------------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Pessoa 1 | | Acerto | Acerto | Acerto | Erro | Erro | |
| | | Probabilidade de ocorrência* | | | | | Probabilidade total** |
| Habilidade | 1 logit | 0,5 | 0,27 | 0,12 | 0,95 | 0,98 | 0,015 |
| | 2 logit | 0,73 | 0,5 | 0,27 | 0,88 | 0,95 | 0,082 |
| | 3 logit | 0,88 | 0,23 | 0,5 | 0,73 | 0,88 | 0,206 |
| | 3,59 logit | 0,93 | 0,83 | 0,85 | 0,60 | 0,80 | 0,241 |
| | 4 logit | 0,95 | 0,88 | 0,73 | 0,5 | 0,73 | 0,222 |
| | 5 logit | 0,98 | 0,95 | 0,83 | 0,27 | 0,5 | 0,111 |

* Probabilidade de acertar (no caso, questões 1, 2 e 3) ou errar (no caso, questões 4 e 5) cada questão, calculada através da fórmula de Rasch

** Probabilidade de a Pessoa 1 pertencer a esse nível de habilidade, calculado através da multiplicação das probabilidades de ocorrência das respostas observadas neste indivíduo

Fonte: adaptado de Wright e Stone (1979)

Assim, com os itens inicialmente estimados em dificuldade, pose-se passar para a segunda etapa do processo, que é uma estimativa da habilidade dos indivíduos. Esse cálculo é realizado através do método de *Maximum Likelihood* (ANDRICH, 2010). Observe que, na figura 3, há um aumento da a probabilidade total de pertencer a uma determinada habilidade quando a habilidade varia de 1 a 3,59 logits. Entretanto, a partir desse nível, a probabilidade total passa a diminuir, o que significa que a habilidade de 3,59 logit tem a maior probabilidade total de representar a habilidade verdadeira do indivíduo (WRIGHT; STONE, 1979). Essa avaliação é feita, computacionalmente, através de uma função matemática, cuja derivada (ponto máximo de probabilidade) será a habilidade estimada para cada um dos indivíduos. Esse processo é novamente repetido para os itens (utilizando-se os novos

parâmetros de habilidade das pessoas), e, assim, inicia-se um processo iterativo com interrupção em um valor de convergência pré-estabelecido. Ao final do processo, é possível obter dificuldade de cada item e a habilidade de cada pessoa em uma variável escalar.

Um sintoma mais grave significa que, para que ele ocorra, o indivíduo necessitará ter muita gravidade da doença em questão. Portanto, quando há a presença de um sintoma considerado grave, é provável que outros sintomas de menos gravidade também estejam presentes, visto que itens mais fáceis de serem respondidos têm maior probabilidades de serem respondidos corretamente por pessoas com maior habilidade.

2.3.2.4 Medidas de adequação ao modelo de Rasch

Ao contrário dos outros modelos de TRI, que procuram o modelo que melhor expliquem os dados, o modelo de Rasch parte de um modelo pré-estabelecido e avalia se os dados se adequam ao modelo (ANDRICH, 2004). Para essa avaliação, alguns parâmetros são utilizados, conforme exemplificado no Quadro 3.

A unidimensionalidade diz respeito à característica do instrumento de avaliar um único traço latente, de modo que os dados possam ser medidos em uma única dimensão escalar (“régua”). Ela pode ser avaliada por 3 critérios, mostrados no Quadro 3 (SAMPAIO; GOETZ; SCHRAG, 2012; TENNANT; PALLANT, 2006). O último critério de unidimensionalidade, de simples adequação ao modelo de Rasch, não é suficiente para determinar a dimensionalidade da escala; entretanto, é um dos mais robustos quando os dados não se adequam, pois isso significa que os dados não se aproximam do modelo unidimensional que a análise de Rasch construiu (CHRISTENSEN; KREINER; MESBAH, 2012).

Quadro 3 – Testes para avaliação da adequação ao modelo de Rasch

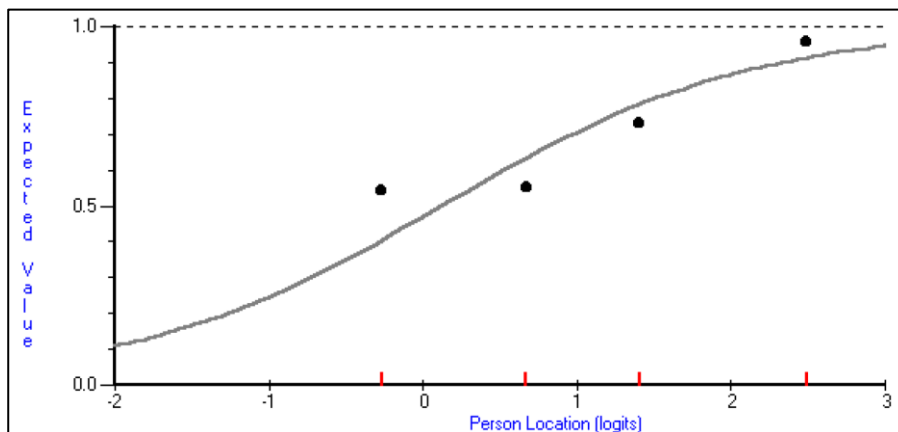
| Parâmetro | Teste | Quando é considerado adequado |
|--|---|--|
| Unidimensionalidade | Análise de componentes principais dos resíduos das estimativas das pessoas. | O primeiro fator não é responsável por pelo menos 40% da variância. |
| | Testes t para amostras independentes entre as estimativas das pessoas que estão no conjunto mais difícil de itens e as que estão no conjunto mais fácil de itens. | Menos de 5% dos testes t são significativos, ou caso o limite inferior do intervalo de confiança binomial ultrapasse 5%. |
| | Adequação dos itens e das pessoas ao modelo de Rasch. | Os dados se adequam ao modelo de Rasch, simplesmente. |
| Adequação dos itens e das pessoas | Avaliação da normalidade dos resíduos dos itens e das pessoas | O escore Z dos resíduos tem uma média próxima de 0 e desvio padrão próxima de 1 |
| | X ² e P-valor do X ² entre os dados observados e o modelo de Rasch | X ² baixo e P-valor menor que 0,05 |
| Invariância | Análise de item com funcionamento diferencial (DIF) | Avaliar variáveis que possam influenciar que itens tenham funcionamento diferencial quando os dados não se adequam ao modelo |
| Independência local | Matriz de correlação dos resíduos dos itens | Correlação <0,3 entre todos os itens |
| Aditividade | Análise de gráfico de threshold (limiares) | Thresholds ordenados |

Fontes: (BECH et al., 2015; ROCHA et al., 2012)

A adequação dos itens e das pessoas ao modelo é um dos principais testes para avaliação da adequação ao modelo de Rasch (ROCHA et al., 2012). Na

verdade, enquanto os outros critérios são mais pressupostos para que se possa construir o modelo, esse parâmetro é o que irá determinar a adequação ou não ao modelo, caso os pressupostos sejam preenchidos. Esse parâmetro pode ser mais facilmente visualizado quando analisada a Figura 4. Esse gráfico chama-se Curva de Característica do Item, de modo que cada item apresenta a sua curva. No eixo x está representado a habilidade das pessoas (em logit) e, no eixo y, está a probabilidade de acertar a questão. Os quatro pontos adjacentes à curva são as médias observadas das pessoas em cada intervalo de logits. A diferença entre esses pontos e a curva calibrada é chamada de resíduo e esse pode ser calculado tanto para os itens como para as pessoas. Para que eles sejam considerados adequados ao modelo de Rasch, eles devem assumir uma distribuição normal (escore Z com média próxima de 0 e desvio padrão próximo de 1) e uma estatística não significativa do Qui-quadrado das discrepâncias entre os escores observados de todas as pessoas e os seus valores esperados pelo modelo (RUMM LABORATORY PTY LTD., 2004).

Figura 4 – Exemplo de Curva de Característica do Item



Fonte: RUMM Laboratory PTY LTD., 2004

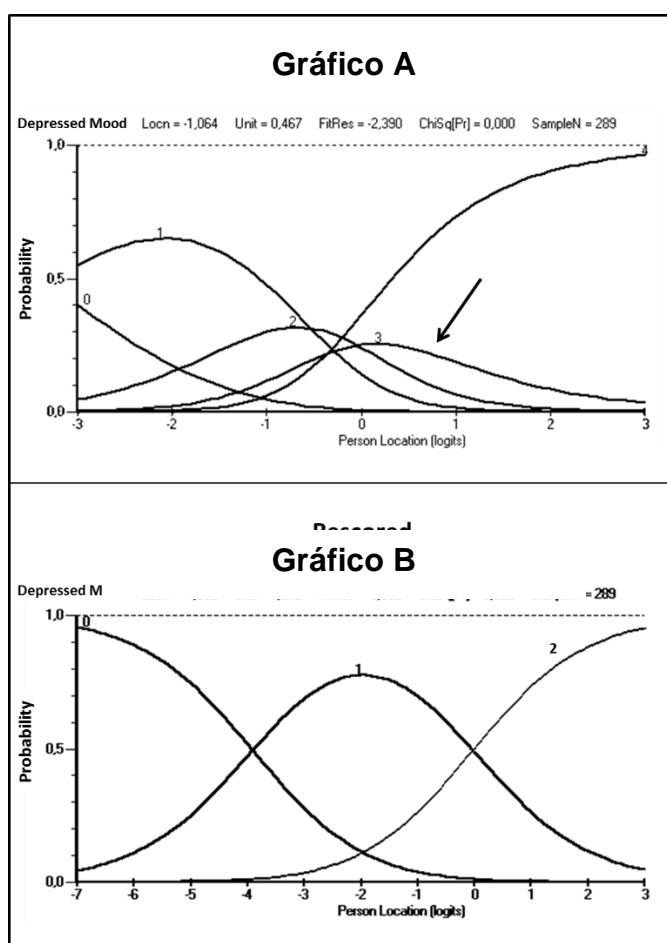
A invariância é a propriedade de não haver outras variáveis que influenciem um item a ter comportamento diferencial (por exemplo, sexo ou faixa etária).

A independência local é a capacidade de os itens serem respondidos de maneira independente um do outro. Ela é necessária, pois, como visto na Figura 3, o

método de *Maximum Likelihood* multiplica as probabilidades de ocorrência dos erros e acertos dos itens observados para computar a probabilidade de o indivíduo ter uma determinada habilidade. Essa multiplicação só é possível quando os itens são pontuados de maneira independente um do outro (WRIGHT; STONE, 1979).

A aditividade é a característica de cada item em ter categorias ordenadas, de modo que haja pelo menos uma faixa de habilidade dos indivíduos em que uma categoria é mais provável de ser respondida. Esse parâmetro pode ser melhor avaliado na Figura 5. Enquanto, no gráfico A, as categorias não estão ordenadas, no gráfico B, há o ordenamento de categorias após o colapso de categorias adjacentes.

Figura 5 – Categorias desordenadas e ordenadas conforme os limiares para resposta (thresholds)



Fonte: RUMM Laboratory PTY LTD, 2004

Além desses testes de adequação, a análise de Rasch permite mais duas análises adicionais. Primeiro, o cálculo de confiabilidade através do *Person Separation Index* (PSI), que mede a consistência interna de maneira semelhante ao alfa de Cronbach (RUMM LABORATORY PTY LTD., 2004). Um valor de PSI ou alfa de Cronbach menor que 0,5 indica uma consistência interna ruim, ao passo que valores maiores que 0,7 indicam uma consistência interna aceitável (BECH, 2012). Esses valores também são dependentes do número de itens de uma escala (BECH, 2012). A segunda análise é um cálculo de poder do teste do X^2 , pois ele é dependente do número de indivíduos avaliados. Enquanto amostras pequenas podem gerar resultados instáveis, amostras grandes podem gerar um valor de X^2 significativo mesmo com pequenos desvios do modelo de Rasch (GUSTAFSSON, 1980; SAMPAIO; GOETZ; SCHRAG, 2012). Estudos de simulação mostram que uma amostra de aproximadamente 250 indivíduos pode gerar estimativas acuradas (LINACRE, 1994, 1996). Portanto, a análise também permite que seja recalculado um teste de X^2 com um outro tamanho de amostra, permanecendo constante as mesmas equações e os dados avaliados (RUMM LABORATORY PTY LTD., 2004).

2.3.2.5 Interpretação dos dados adequados ao modelo de Rasch

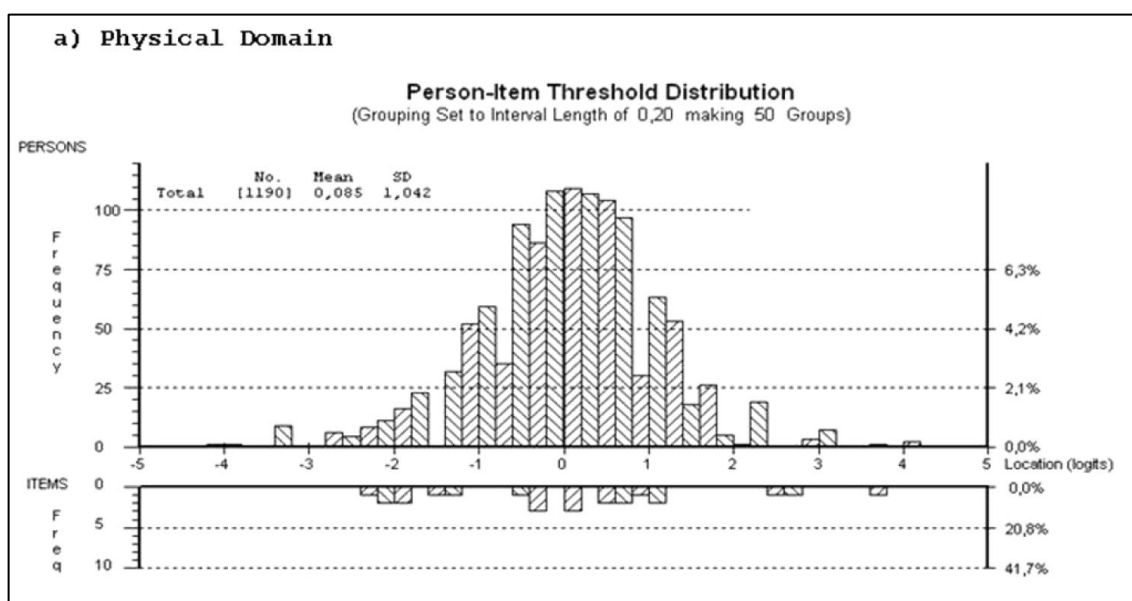
Uma vez que os dados tenham satisfeitos os pressupostos da análise de Rasch e tenha medidas de adequação compatíveis com o modelo (Quadro 3), podemos afirmar que o instrumento avaliado é capaz de medir um constructo unidimensional através de uma variável quantitativa escalar, medida em logits (BOND; FOX, 2015). Tanto os indivíduos avaliados passarão a ter um escore de habilidade parametrizado por essa nova unidade, como também os itens passarão a ter um escore de dificuldade. Analogamente, isso significa dizer que, quando o instrumento avalia sinais e sintomas clínicos, tanto os pacientes avaliados como as variáveis clínicas terão um escore de gravidade.

A gravidade dos pacientes e dos sinais e sintomas podem ser visualizados graficamente através do mapa pessoa-item, apresentado na Figura 6. Neste gráfico, apresentam-se dois histogramas espelhados em torno de um único eixo x (abscissa) de gravidade, em logits, o qual se chama de "Location". O histograma acima do eixo

x representa a frequência dos pacientes localizados ao longo do contínuo de gravidade; o histograma abaixo, a frequência dos sinais e sintomas localizados ao longo do contínuo de gravidade.

Através desse gráfico, conseguimos inferir duas informações importantes. Primeiramente, se os itens do instrumento apresentam uma variedade de gravidade o suficiente para discriminar pacientes mais ou menos graves (ROCHA et al., 2012). Isso pode ser avaliado quando ao longo de todo o contínuo de gravidade há a presença de pelo menos um sinal ou sintoma. A segunda informação é que, agora, temos uma avaliação da gravidade dos itens. Portanto, conseguimos avaliar quais sinais e sintomas estarão presentes apenas quando o paciente se apresenta em uma gravidade mais avançada do transtorno. Por conseguinte, também conseguimos avaliar quais sinais e sintomas estão presentes mesmo em pacientes com doença mais leve. Essa propriedade do modelo de Rasch permite que avaliemos os itens não mais como variáveis isoladas que podem ser respondidas aleatoriamente; ao contrário, os interpretaremos como sendo sinais e sintomas que se tornam presentes ao longo de um contínuo, e que a presença de um sintoma mais grave está condicionada a uma maior probabilidade de ocorrência de um sintoma mais leve concomitante.

Figura 6 – Mapa pessoa-item da análise de Rasch



Fonte: ROCHA et al., 2012

2.4 NOVAS TEORIAS ACERCA DA NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO E A SUA ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS

2.4.1 Introdução à neurobiologia da depressão

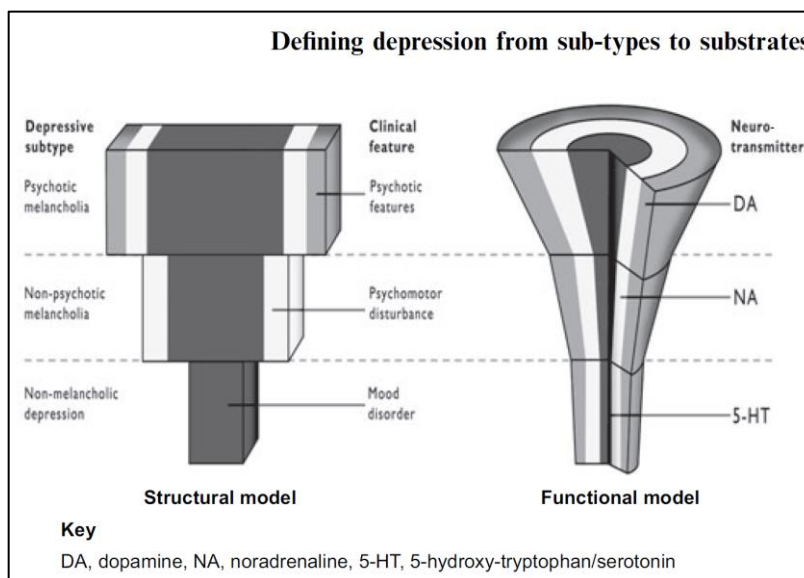
Embora os mecanismos fisiopatológicos do TDM não estejam completamente elucidados, diferentes linhas de evidências indicam que o TDM está associado com alterações funcionais e estruturais cerebrais (AAN HET ROT; MATHEW; CHARNEY, 2009). Entre elas, destacam-se alterações do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA); hiperconectividades e conectividades anormais entre diferentes circuitos neurais; alterações anatômicas cerebrais, como aumento do volume amigdaliano e diminuição dos volumes do córtex pré-frontal e hipocampo; alterações do sono e ritmo circadiano; alterações imunológicas; diminuição anormal do comprimento de telômeros; mudanças em vias de sinalização intracelular, incluindo neurotrofinas; alterações funcionais de neurotransmissores como monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina), GABA e glutamato (KAPCZINSKI; QUEVEDO; IZQUIERDO, 2011; WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013).

O mecanismo relacionado às alterações da transmissão de monoaminas é o mais conhecido e mais extensivamente estudado (MEYER et al., 2006; SCHILDKRAUT; KETY, 1967), inclusive por conta de todos os fármacos antidepressivos disponíveis atuarem, pelo menos em parte, através do aumento da transmissão monoaminérgica (CIPRIANI et al., 2018). Essa teoria postula que os sintomas depressivos são causados por uma diminuição da transmissão de serotonina, noradrenalina e dopamina, baseado em evidências de que os primeiros fármacos, como inibidores da monoaminoxidase (MAO) e tricíclicos atuavam inibindo a recaptção dessas substâncias (KAPCZINSKI; QUEVEDO; IZQUIERDO, 2011). Além disso, evidências de que a depleção aguda do aminoácido triptofano – precursor da serotonina – podiam induzir uma resposta depressiva favoreceram essa hipótese (BOOIJ et al., 2005; DELGADO et al., 1999).

Em relação a subtipos depressivos e, especialmente, o tipo melancólico, Parker e seu grupo de pesquisa propuseram que alterações funcionais monoaminérgicas e estruturais poderiam ser relacionadas de acordo com o tipo

depressivo, sendo exemplificado na Figura 7 (MALHI; PARKER; GREENWOOD, 2005). Segundo essa perspectiva, na figura à esquerda, observa-se uma zona escura, a qual corresponderia a sintomas de humor, que se intensificam desde a depressão não-melancólica até a depressão psicótica; esse sintoma seria predominantemente causado por alterações de serotonina. As alterações psicomotoras, características da depressão melancólica, se dariam por alterações de noradrenalina. Por fim, os sintomas psicóticos, presentes na depressão psicótica, seriam causados por mudanças na transmissão dopaminérgica. Entretanto, do ponto de vista clínico, embora essa teoria pareça fazer sentido, *guidelines* importantes sobre o tratamento da depressão como o da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) e o do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) julgam não haver evidências clínicas o suficiente de que haja superioridade de algum antidepressivo específico para a depressão melancólica (KENNEDY et al., 2016; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018).

Figura 7 – Alterações funcionais e estruturais em subtipos depressivos



Fonte: MALHI; PARKER; GREENWOOD, 2005

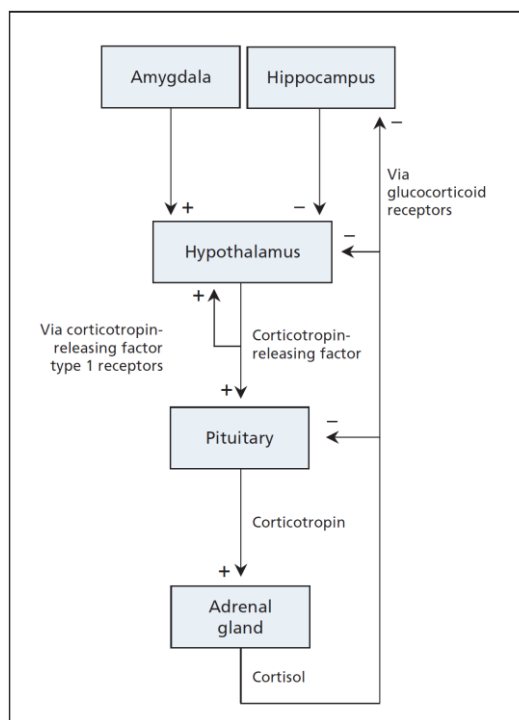
Assim, há diversas considerações sobre a teoria monoaminérgica. Primeiramente, a simples diminuição de monoaminas no cérebro não explica a

latência de resposta entre o início de ação do fármaco e o início da melhora clínica, visto que o aumento da transmissão após a atuação do fármaco é imediata (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Além disso, cerca de um terço dos pacientes aparenta não alcançar remissão completa dos sintomas, mesmo após múltiplas tentativas de tratamento com psicofármacos, como evidenciou o principal ensaio clínico que comparou diretamente diferentes classes de antidepressivos, o STAR*D (GAYNES et al., 2009; RUSH et al., 2004). Portanto, novas teorias acerca da neurobiologia do TDM passaram a ser necessárias para o entendimento desse constructo.

2.4.2 A hipótese das alterações no eixo HPA e suas consequências

Uma das principais teorias acerca da biologia do TDM – e que consegue englobar e complementar as demais – é a teoria das alterações do eixo HPA (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). O eixo HPA é ativado quando o estresse promove a liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, o qual estimula a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse, por sua vez, estimula o córtex da adrenal a liberar glicocorticoides endógenos (cortisol) na circulação, que, através de feedback negativo no hipotálamo e hipófise, limita a ativação do eixo. Esse sistema é regulado por duas estruturas nucleares do sistema límbico, a amígdala e o hipocampo. Enquanto a amígdala aparenta estimular o eixo HPA, o hipocampo atua contrabalançando esse sistema, o qual parece ser crucial para a limitação do eixo HPA, caso contrário esse ficaria permanentemente ativado por estimulação amigdaliana (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Esse sistema está apresentado na Figura 8.

Figura 8 – Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal



Fonte: AAN HET ROT; MATHEW;
CHARNEY, 2009

A exposição crônica a cortisol parece ser neurotóxico, especialmente no hipocampo, levando a uma perda de receptores de glicocorticóides e posterior desinibição do eixo HPA (RAISON; MILLER, 2003). A hiperestimulação do eixo se correlaciona com diversas teorias da depressão, como um estímulo glutamatérgico, levando a produção de radicais livres neurotóxicos; a diminuição de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável por um apoio trófico à estrutura e função neuronal; a liberação de citocinas inflamatórias com efeito citotóxico sobre a micróglia (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013).

2.4.3 A teoria neurotrófica no TDM

2.4.3.1 Visão geral sobre as vias de sinalização intracelulares

As vias de sinalização intracelular são responsáveis pelos neurônios receberem, processarem e responderem a diferentes informações, e são ativadas,

principalmente por neurotransmissores serotoninérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos e gabaérgicos (KAPCZINSKI; QUEVEDO; IZQUIERDO, 2011). Assim, essa teoria postula que, não seria a simples diminuição de monoaminas responsável pelo surgimento dos sintomas depressivos, mas sim processos intracelulares que levam a ativação de fatores de transcrição e aumento de expressão gênica de neurotrofinas cerebrais (AAN HET ROT; MATHEW; CHARNEY, 2009).

As neurotrofinas são uma família de proteínas essenciais para o desenvolvimento do sistema nervoso de vertebrados (CHAO, 2003). Normalmente são sintetizadas como precursoras de neurotrofinas, as quais serão, posteriormente, clivadas em proteínas maduras. Elas se ligam a receptores intracelulares do tipo Trk ou p75, as quais determinarão sua função (CHAO, 2003). As principais vias de sinalização intracelular são as vias da adenilato ciclase, guanilato ciclase, fosfoinosítídeo, induzida por cálcio, via da Wnt e via da tirosino quinase.

2.4.3.2 O papel do BDNF no TDM e nos seus sintomas

O BDNF é uma das mais bem caracterizadas neurotrofinas cerebrais quanto ao seu papel na plasticidade sináptica, e sua possível contribuição para o desenvolvimento e tratamento de transtornos psiquiátricos (AUTRY; MONTEGGIA, 2012). Ele é sintetizado primeiramente como um precursor chamado de pré-pré-BDNF, posteriormente clivado em pro-BDNF e finalmente clivado em BDNF (AUTRY; MONTEGGIA, 2012).

Essa neurotrofina atua eminentemente na via de sinalização intracelular da tirosina-quinase. Dentre suas funções, ela age ativando um receptor de tirosina quinase intracelular, TrkB, promovendo a sobrevivência, desenvolvimento e função, além de prevenir a morte celular programada (apoptose) de neurônios (KAPCZINSKI; QUEVEDO; IZQUIERDO, 2011).

Em relação ao TDM, estudos indicam que a ativação do eixo HPA induziria a redução da expressão de BDNF, culminando em uma atrofia de neurônios hipocampais; além disso, antidepressivos fariam um aumento da expressão de

BDNF, revertendo esse processo patológico (BUS et al., 2011; DUMAN, 2004; NUERNBERG et al., 2016). Inúmeros estudos, incluindo meta-análises, indicam que os níveis séricos e no plasma de BDNF em pacientes deprimidos, estão diminuídos (BOCCHIO-CHIAVETTO et al., 2010; TECHE et al., 2013). Em relação ao transtorno bipolar, estudos já mostraram que o BDNF está diminuído tanto nas fases maníaca como depressiva desse transtorno (CUNHA et al., 2006; DUMAN, 2004).

A associação entre a gravidade do TDM e níveis séricos de BDNF tem se mostrado negativa na maioria dos estudos, incluindo uma revisão sistemática com meta-análise (MOLENDIJK et al., 2014) e um estudo que avaliou a associação entre a HAM-D6 e níveis de BDNF (CALDIERARO et al., 2017). Apesar desse achado ter sido replicado inúmeras vezes, poucos estudos objetivaram a avaliação de sintomas individuais do TDM com a neurotrofina.

Um estudo de coorte grande concluiu que a diminuição de BDNF não poderia ser atribuído a sintomas depressivos individualmente (BUS et al., 2014) e outro estudo de casos-e-controles encontrou níveis de BDNF associados a um grupo de sintomas ansiosos (o escore total dos itens ansiedade psíquica, somática, sintomas somáticos, hipocondríase e insight, da HDRS-17) (SATOMURA et al., 2011). As principais limitações desses estudos, contudo, são, no primeiro, a inclusão de pacientes ambulatoriais na amostra, cuja análise pode ter sido prejudicada pela heterogeneidade da síndrome depressiva, e, no segundo, a aglutinação dos sintomas em grupos com sentido clínico, porém sem as avaliações empíricas dos pressupostos de unidimensionalidade e contínuo de sintomas. Até o presente momento, não encontramos estudos cujo objetivo fosse a associação dos níveis de BDNF com sintomas empiricamente testados como sendo melancólicos em uma amostra mais homogênea em termos de uma maior gravidade do transtorno e, conseqüentemente, com maior probabilidade de apresentar alterações biológicas decorrentes dele.

2.4.4 A teoria inflamatória no TDM

Outra teoria que vem ganhando força nos últimos anos, e que se entrelaça diretamente com a hipótese de hiperativação do eixo HPA – e mesmo com a teoria

neurotrófica – é a teoria inflamatória do TDM. Segundo essa teoria, pacientes com TDM apresentariam maiores níveis de inflamação, levando a efeitos citotóxicos sobre diversas estruturas cerebrais (MILLER; RAISON, 2016; PARIANTE, 2017; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

2.4.4.1 Visão geral sobre o sistema imune

De modo geral, o sistema imune pode ser dividido em sistema imune inato e sistema imune adaptativo. Enquanto a imunidade inata se refere a respostas imunológicas que estão presentes desde o nascimento, não aprendidas, e com resposta rápida a patógenos externos, a imunidade adaptativa depende fundamentalmente do aprendizado e adaptação a patógenos pelo sistema imune, principalmente através de linfócitos B e T e produção de anticorpos (MEDZHITOV; JANEWAY, 1997).

Quando ocorre algum tipo de dano celular (ocorrido por infecção, por exemplo), linfócitos B são ativados e estimulados a se proliferar, diferenciar a produzir anticorpos para antígenos patogênicos específicos. Já os linfócitos T se dividem em linfócitos T-citotóxicos (CD8) – que reconhecem e destroem células cancerosas, infectadas ou que estão danificadas por algum motivo – e linfócitos T-*helper* (CD4) – os quais se comunicam com linfócitos B para mediar a resposta imune apropriada (FURTADO; KATZMAN, 2015). Esses últimos, juntamente com macrófagos (parte do sistema imune inato) são os principais responsáveis pela produção de citocinas, substâncias responsáveis pela comunicação celular e modulação do sistema imune (FURTADO; KATZMAN, 2015).

Os linfócitos T-*helper* se subdividem em dois principais tipos, Th1 (pró-inflamatório) e Th2 (anti-inflamatório), o que faz com que cada subtipo produza citocinas específicas do seu papel (BERGER, 2000). Assim, a resposta Th1 será responsável pela produção principalmente da citocina pró-inflamatória interferon (IFN) e fator de necrose tumoral (TNF), e a resposta Th2 produzirá citocinas anti-inflamatórias como interleucinas (IL) 4, 10, 5 e 13 (BERGER, 2000). Em um cenário ideal, o sistema imune seria um balanço entre esses dois tipos de resposta. As

principais citocinas inflamatórias e suas características estão apresentadas na Tabela 2.

2.4.4.2 O papel das citocinas inflamatórias no TDM e na depressão melancólica

Diversos estudos, incluindo meta-análises, têm mostrado que níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias estão associados ao TDM (DOWLATI et al., 2010; HILES et al., 2012; KÖHLER et al., 2017; LEIGHTON et al., 2018; MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA et al., 2016; VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013). Parte dessa teoria deveu-se às primeiras observações de que sintomas depressivos podiam ser induzidos por citocinas pró-inflamatórias utilizadas para outras finalidades clínicas, como o tratamento com interferon em pacientes com hepatite B, e IL-2 para determinados tipos de cânceres (WICHERS; MAES, 2002). Foi percebido que essas citocinas podiam induzir ao que se chamava de *sickness behavior*, uma mudança drástica do comportamento e da experiência subjetiva, caracterizada principalmente pela desmotivação, em pacientes gravemente doentes (DANTZER et al., 2008).

Além disso, doenças inflamatórias crônicas, como psoríase, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide são altamente comórbidas com o TDM, sendo que grandes ensaios clínicos recentes com esses pacientes, cuja intervenção tinha como alvo citocinas inflamatórias, mostraram que o tratamento reduziu mais os sintomas depressivos do que outros tratamentos (GORDON et al., 2018; STROBER et al., 2018). Uma recente meta-análise de ensaios clínicos randomizados também mostrou que o tratamento anti-citocinas foi superior a placebo para sintomas depressivos em pacientes com doenças inflamatórias crônicas (KAPPELMANN et al., 2018).

A maioria dos estudos que avaliou citocinas inflamatórias em depressão almejava comparar os níveis séricos dessas substâncias comparando pacientes e controles (SCHMIDT et al., 2016). Dentre as alterações encontradas, as que têm se mostrado mais consistentemente replicadas são aumento da IL-6 e do TNF- α em pacientes com TDM (DOWLATI et al., 2010; HILES et al., 2012; VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013).

Tabela 2 – Citocinas inflamatórias e suas características

| Citocina | Principais células produtoras | Características |
|--------------------------------|--|---|
| IFN-γ | Linfócitos T-CD4 (Th1) | Pró-inflamatória. Modulação de respostas pró-inflamatórias responsável por matar parasitas intracelulares e perpetuar respostas auto-imunes. (FURTADO; KATZMAN, 2015) |
| IL-2 | Linfócitos T | Pró-inflamatória. Promove a ativação e proliferação de outros linfócitos T. Estimula a atividade citolítica de células <i>natural killer</i> e sua produção de outras citocinas. Como medicamento, pode ser utilizada em combinação com o TNF- α para melhorar a taxa de respostas a determinados tipos de cânceres (WICHERS; MAES, 2002). |
| IL-4 | Linfócitos T-CD4 (Th2) | Anti-inflamatória. Estimula linfócitos B no combate a patógenos e inibição da secreção de IFN- γ . (DOWLATI et al., 2010) |
| IL-6 | Linfócitos T-CD4 (Th1 e Th2) Macrófagos | Pró-inflamatória. É uma das principais citocinas pró-inflamatórias, com atuações diversas no sistema imune inato e adaptativo, coordenando essas duas respostas. É uma das citocinas à qual se atribui o “comportamento doente” (<i>sickness behavior</i>) (WICHERS; MAES, 2002; ZADKA et al., 2017) |
| IL-10 | Linfócitos T-CD4 (Th2) | Anti-inflamatória. Estimula linfócitos B no combate a patógenos e inibição da secreção de IFN- γ . (DOWLATI et al., 2010) |
| IL-17 | Linfócitos T-CD4 (Th17) | Pró-inflamatória. Faz parte de outra linha de linfócitos, menos explorada, de Th17. Promove, primordialmente, inflamação tecidual. (KORN et al., 2009) |
| TNF-α | Macrófagos Linfócitos T-CD4 (Th1) | Pró-inflamatória. Um dos principais responsáveis por ativação do eixo HPA, e o <i>sickness behavior</i> . Tem um papel importante em doenças auto-imunes, como artrite reumatoide, psoríase e doenças inflamatórias intestinais. (BHATTACHARYA; DREVETS, 2016) |

Com relação à depressão melancólica, recente meta-análise indicou uma tendência de essas alterações estarem mais pronunciadas neste tipo depressivo, embora com grande heterogeneidade, principalmente na definição da síndrome (YANG et al., 2018). Alguns estudos encontraram maiores alterações do eixo HPA na depressão melancólica em comparação a não-melancólica (FINK; TAYLOR, 2007; HARALD; GORDON, 2012; JURUENA et al., 2018; SHORTER, 2007). Outra revisão sistemática, que avaliou a associação das citocinas com estruturas cerebrais em neuroimagem em pacientes deprimidos, constatou que a inflamação periférica aumentada estava correlacionada a diferenças na função de algumas estruturas subcorticais, e nas regiões medial e ventral do córtex pré-frontal (BYRNE; WHITTLE; ALLEN, 2016). Uma coorte grande também conseguiu constatar que há uma associação positiva entre níveis elevados de IL-6 e diminuição de BDNF apenas em pacientes com depressão melancólica (PATAS et al., 2014).

Entretanto, poucos estudos se propuseram a avaliar se as alterações imunológicas podem ser atribuídas a sinais e sintomas do TDM, especialmente da depressão melancólica. Um estudo reportado em carta à revista JAMA Psychiatry encontrou alterações de proteína C-reativa (PCR) em sintomas relacionados ao sono, diminuição de energia e diminuição do apetite, avaliados pelo DSM (JOKELA et al., 2016). Outro também testou a associação entre sintomas da HDRS-17 e da Escala de Depressão de Beck (BDI-II) com algumas interleucinas, TNF- α e IFN- γ em uma amostra de 30 pacientes internados e ambulatoriais, e encontrou que um fator somático-afetivo da BDI-II (diminuição do prazer, interesse, energia ou interesse em sexo; agitação; indecisão; diminuição do apetite ou sono; irritabilidade; dificuldade de concentração; fadiga) estava negativamente associado com todas as citocinas testadas (SCHMIDT et al., 2016). Por conseguinte, faltam estudos que avaliem um grupo mais homogêneo de pacientes (em relação à gravidade do transtorno) e a associação de sintomas melancólicos com marcadores inflamatórios.

3 JUSTIFICATIVA

A HAM-D6 é uma medida de depressão que, tradicionalmente, tem se mostrado como possível de avaliar um constructo unidimensional, podendo estar mais associada a variáveis biológicas do TDM (depressão melancólica). Entretanto, até o presente momento, não houve estudos cujo objetivo principal tenha sido a construção de uma hierarquia de sinais e sintomas desse constructo, de modo a situá-los no espectro de gravidade da melancolia. Além disso, poucos estudos se propuseram a associar os sintomas individuais da depressão melancólica com variáveis oriundas de novas teorias neurobiológicas da depressão. Sendo assim, é possível que, utilizando um instrumento mais relacionado ao constructo da melancolia (biológico), com características de unidimensionalidade e avaliação da gravidade dos sintomas, seja possível encontrar quais sinais e sintomas podem estar mais associados a variáveis biológicas do TDM.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta tese é avaliar empiricamente os sinais e sintomas melancólicos da depressão, construindo um espectro de gravidade, e avaliar as suas associações com marcadores biológicos do TDM.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Objetivo 1

Avaliar os desfechos de pacientes deprimidos graves em uma internação psiquiátrica, comparando aqueles que realizaram eletroconvulsoterapia com os que não realizaram.

4.2.2 Objetivo 2

Avaliar a adequação da escala HAM-D6 ao modelo de Rasch, permitindo uma avaliação empírica da unidimensionalidade da escala e da construção de uma hierarquia de sintomas ao longo do contínuo de gravidade do TDM.

4.2.3 Objetivo 3

Avaliar a associação entre níveis de BDNF (teoria neurotrófica) e os sinais e sintomas da HAM-D6.

4.2.4 Objetivo 4

Avaliar a associação entre níveis de citocinas inflamatórias, mais especificamente TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 (teoria inflamatória) e os sinais e sintomas da HAM-D6.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Esta tese foi baseada em dados coletados longitudinalmente em uma amostra recrutada consecutivamente no momento da admissão e da alta de internação psiquiátrica de um hospital geral, e em seguimento de 6 meses após a alta, fazendo parte de um projeto de pesquisa em desfechos de pacientes com transtorno mental grave (nº 10-0265) (NUERNBERG, 2016; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2010). Os dados desta tese se referem apenas aos pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior no momento da admissão psiquiátrica.

Para o artigo 1, foram utilizados os dados longitudinais da admissão e da alta hospitalar.

Para os artigos 2, 4 e 5, foram utilizados dados transversais da admissão hospitalar.

O artigo 3 trata-se de uma carta à revista *Bipolar Disorders* com debate acerca do assunto melancolia.

5.2 LOCAL DE RECRUTAMENTO

Este estudo foi realizado na unidade de internação psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), localizada em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. O HCPA é um hospital geral, de nível terciário, sendo um hospital de referência no sul do Brasil. A unidade psiquiátrica do HCPA conta com 26 leitos dedicados ao Sistema Único de Saúde e 10 leitos dedicados à rede privada

Esse hospital se caracteriza pela alta complexidade do atendimento, recebendo encaminhamentos de diversos locais do estado, o que faz com que, de maneira geral, os pacientes se apresentem gravemente doentes para internação. Por exemplo, o HCPA, no momento da coleta de dados deste estudo, era o único

hospital público do estado que realizava eletroconvulsoterapia, modalidade de tratamento indicada normalmente a quadros psiquiátricos refratários.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para todos os estudos originais, foram considerados critérios de inclusão todos os pacientes internados na unidade psiquiátrica do HCPA com mais de 18 anos, diagnosticados com depressão maior através dos critérios do DSM-IV e que permaneceram pelo menos 7 dias internados. O diagnóstico de depressão maior foi realizado através de entrevista estruturada pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (LECRUBIER et al., 1998) feita por um psiquiatra ou médico residente de psiquiatria treinado. O critério de permanecer 7 dias internados foi com vistas a manter a especificidade de transtorno mental grave na amostra.

Os critérios de exclusão dos participantes variaram conforme o objetivo de cada estudo, e estão descritos em cada artigo individualmente.

5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pacientes elegíveis foram convidados a participar deste estudo, e os que aceitaram participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B). Quanto aos pacientes que eram incapazes de consentir devido a sintomas psicóticos graves, seus familiares ou responsáveis legais foram informados do estudo e assinaram o termo de consentimento caso aceitassem participar.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HCPA, sob o número 18-0090.

5.5 INSTRUMENTOS

Os protocolos estruturados para coleta de dados foram aplicados por bolsistas de iniciação científica e por residentes de psiquiatria ou psiquiatras. Os

pesquisadores não tinham envolvimento com a assistência do paciente. Os protocolos de pesquisa estão apresentados no Anexo A. As escalas sintomáticas aplicadas pelos residentes de psiquiatria ou psiquiatras estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Escalas sintomáticas aplicadas nos pacientes incluídos no estudo

| Escola | Definição |
|--|---|
| <i>Clinical Global Impression</i> (GUY, 1976) | Escola pontuada de 0 (não doente) a 6 (extremamente doente), que avalia a impressão clínica do avaliador |
| Global Assessment of Functioning (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2000) | Escola de avaliação de funcionalidade, utilizada como instrumento oficial do DSM-IV. Varia de 0 (funcionamento pobre) a 100 (funcionamento muito bom) |
| Brief Psychiatric Rating Scale (ROMANO; EIKIS, 1996) | Escola sintomática psiquiátrica geral, sendo aplicada a todos os pacientes que participaram do estudo |
| Hamilton Rating Scale for Depression (HAMILTON, 1960) | Escola de depressão, aplicada a todos os pacientes que tiveram diagnóstico de TDM pelo M.I.N.I. |

5.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As descrições das análises estatísticas específicas de cada artigo estão descritas em cada artigo. Para a maioria das análises, foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences* v. 25. Para a análise de Rasch, foi utilizado o software RUMM2020 (ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2004). O software RUMM2020 foi desenvolvido pelo laboratório de Perth, na Austrália, e apresenta uma interface gráfica intuitiva. Ele é capaz de realizar todos os tipos de análise de Rasch, tanto para respostas dicotômicas, quanto para escalas Lickert (CHRISTENSEN; KREINER; MESBAH, 2012). As figuras do estudo 5 foram feitas no software R.

6 ARTIGOS

6.1 ARTIGO 1 – ORIGINAL RESEARCH

A Naturalistic Study of High-Dose Unilateral ECT Among Severely Depressed Inpatients: How Does It Work in the Clinical Practice?

Status: Publicado na revista BMC Psychiatry; FI: 2.419

<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1095-z>

A Naturalistic Study of High-Dose Unilateral ECT Among Severely Depressed Inpatients: How Does It Work in the Clinical Practice?

Lucas P. C. Alves, MD^{1,2,3}; Thiago F. V. Freire, MD^{1,2,3}; Marcelo P. A. Fleck, PhD^{1,2,3}; Neusa S. Rocha, PhD^{1,2,3}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Corresponding author:

Lucas Primo de Carvalho Alves

Address: 2350, Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

T.: +55 51 99953 3348

E-mail: lucaspcalves@gmail.com

Abstract:

Background: Naturalistic studies can be useful tools to understand how an intervention works in the real clinical practice. This study aims to investigate the outcomes in a naturalistically treated depressed inpatients cohort, who were referred, or not, to unilateral ECT. Methods: Depressed adults according to MINI admitted in a psychiatric unit were divided in unilateral ECT treated and non-ECT treated. Main outcomes were: depression improvement in Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-17) scores; response (HDRS-17 improvement $\geq 50\%$); remission (HDRS-17 score ≤ 7); length of hospitalization. Results: Forty-three patients were included in unilateral ECT group and 104 in non-ECT group. No differences of psychotic symptoms, melancholic features or past manic episode were found between groups. Unilateral ECT group had a mean HDRS-17 score higher than non-ECT group at admission (ECT: 25.05 ± 1.03 ; non-ECT: 21.61 ± 0.69 ; $p=0.001$), but no significant difference was found at discharge (ECT: 7.70 ± 0.81 ; non-ECT: 7.40 ± 0.51 ; $p=0.75$). Unilateral ECT group had a larger HDRS-17 score reduction during treatment (ECT: 18.24 ± 1.18 ; non-ECT: 14.20 ± 0.76 ; $p=0.004$). There were no significant differences in response and remission rates between groups. Unilateral ECT group had longer mean duration of hospitalization in days (ECT: 35.48 ± 2.48 ; non-ECT: 24.57 ± 1.50 ; $p < 0.001$), but there were no difference in mean time of treatment (ECT group: 27.66 ± 1.95 ; non-ECT: 24.57 ± 1.50 ; $p=0.25$). Conclusions: unilateral high-dose ECT is still a useful treatment option, in the real world clinical practice, to reduce the intensity of depressive symptoms in highly depressed inpatients.

Keywords: electroconvulsive therapy, Depressive disorder, Naturalistic Study, Pragmatic Clinical Trials as Topic

Background:

Electroconvulsive therapy (ECT) is a well-documented method for the treatment of several psychiatric conditions [1] and several meta-analyses have proven its efficacy and safety in the treatment of depressive disorders [2–4]. However, extrapolating the findings of randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses to clinical practice is still a challenge for clinicians, especially when analyzing patients with high incidence of somatic and psychiatric comorbidities.

Therefore, when an experienced clinician indicates ECT for a patient, he or she may do so based on evidence regarding a particular group of patients. In this context, many indications can be listed. For instance, patients with the psychotic subtype of depression have higher response rates to ECT than do patients without psychosis [5] and severely ill patients diagnosed with melancholic depression also have excellent response rates to ECT [6]. Response rates may also be higher among the elderly [7]. Furthermore, the fast clinical response produced, which is often faster than the medication-induced response [8], makes ECT a first-line treatment in urgent clinical situations such as severe suicidality, severe psychosis, catatonia, and malnutrition in patients with food refusal secondary to depressive illness [8, 9].

Once the patients have clinical indications to ECT, electrode position is also another issue to be considered. Bitemporal ECT is the most commonly used electrode placement in the world [10]. However it causes more cognitive deficits when compared to unilateral ECT [11]. Based on dosage, unilateral ECT is less effective than bilateral ECT, but several trials demonstrated that, when delivered in high doses (e.g. 6x of seizure threshold), unilateral ECT can be as effective as bitemporal ECT, with fewer cognitive adverse effects [12–15]. Recently, non-inferiority trial also showed that even twice-week unilateral ECT was not-inferior to bitemporal ECT in depressed patients [16].

Hence, there are many variables that one must consider when deciding to indicate ECT for a depressed patient. However, due to ethical reasons such as patient consent and clinical decisions (e.g., whether to perform invasive therapies on less severely afflicted patients), ECT is still mainly used to treat severely depressive patients or patients resistant to conventional therapy. Patients who receive ECT

typically have mean scores greater than 30 on the Hamilton Depression Rating Scale - 17 items (HDRS-17) [17].

Although naturalistic studies were not designed to prove the efficacy or efficiency of a treatment, they can be a useful tool to understand how an intervention works in real clinical practice. For example, a naturalistic multi-center study conducted in 12 psychiatric hospitals in Germany showed that the results found in phase III trials may be different from those found in patients in “the real world”, probably because of the strict exclusion criteria of randomized controlled trials (RCTs)[18]. Moreover, in the field of ECT, response rates in community hospitals may be less robust than those found in clinical trials [18–20].

Although some naturalistic studies regarding ECT have already been published [18, 21–24], there are still some limitations that we must consider when transposing these results to clinical practice. First, the improvement of both ECT techniques and antidepressant therapy has resulted in a difficult interpretation of older studies [21]. For example, though the UK ECT review group have reported that bilateral electrode placement is more effective than right unilateral placement, newer studies have shown that there are no differences between high-dose unilateral ECT and bilateral ECT [10, 12, 13, 15]. On the other hand, naturalistic studies conducted more recently either had ECT as a secondary outcome [18, 23, 24], or did not have a control group [22]. Furthermore, as far as we know, all of the studies were conducted in developed countries, and extrapolation of these results to undeveloped or developing countries is sometimes controversial.

In this context, studies that evaluate current protocols by comparing severely ill patients that need ECT in real clinical practice with those that do not may be useful for clinicians who face the challenge of indicating ECT. Therefore, the objective of this study is to evaluate the outcomes (depression severity, response, remission, time of hospitalization) of severely depressed inpatients who were referred to receive high-dose unilateral ECT when compared to patients who were not referred to such treatment.

Methods:

We conducted a naturalistic prospective cohort study comparing depressive inpatients who underwent two different treatment strategies, decided by the assistant psychiatrist, not involved in the research group: ECT (either alone or with antidepressant pharmacotherapy) and antidepressant pharmacotherapy alone. The study was conducted at the psychiatric unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Southern Brazil, between May 2011 and April 2013. Hospital de Clínicas is a university general hospital of tertiary care. Its psychiatry unit is inserted in the hospital, attending patients arising from both public health system and health insurance plans. In addition, the hospital has a strong tradition of performing ECT, being the only public hospital of its state that performs ECT, a unit of reference in the south of Brazil. Informed consent was obtained from all patients and the Ethical and Scientific Committee approved the project (nº 10-265). This study is part of a broader project that has the aim of following severe mental ill patients after a psychiatric hospitalization in a tertiary university hospital.

Our main outcome, depression improvement, was assessed through a) the difference between the Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17)[25] scores at admission and discharge, and b) the percentage of patients with responses ($\geq 50\%$ improvement in the HDRS-17 total score) and remissions (HDRS-17 score ≤ 7) at discharge.

Secondary outcomes included the duration of hospitalization, as measured by the number of days between admission and discharge. A corrected time of hospitalization for the ECT group was also calculated using the difference in the number of days between discharge and the day of the first ECT session. No corrections were made in the non-ECT group because, since we evaluated patients in a tertiary university hospital, pharmacological therapy starts since the first day of hospitalization. Furthermore, we evaluated Clinical Global Impression (CGI), Global Assessment of Functioning Scale (GAF), and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), both in admission and discharge. The difference between its scores at admission and discharge (delta) were also compared for both groups.

The psychiatric diagnosis of each patient was made through a structured interview. The instrument used was the Mini-International Neuropsychiatric Interview

(MINI)[26], which is based on the DSM-IV criteria. The MINI was applied by psychiatrists who were not involved in patient care. Diagnoses were made one day after admission. The same physicians who detected major depression using the MINI also determined the HDRS-17 score at admission. Psychiatric evaluations were performed again by another physician one day before discharge.

Patients were included based on the following criteria: a) 18 years of age or more, b) diagnosed with major depression according to the MINI, and c) stayed in the hospital for at least 7 days. Patients who had drug or alcohol addictions or dependence as the main diagnosis at admission or whose diagnosis and severity scales could not be obtained at both admission and discharge were excluded from the study. Patients' demographic characteristics were obtained through a questionnaire and from medical records. Presence of past maniac episode, melancholic depression and psychotic symptoms were also evaluated by MINI.

Clinical indications of ECT were based on Task Force Report of the American Psychiatric Association [27], such as resistance of the symptoms to standard therapy, presence of catatonic symptoms, long episode duration, psychotic depression, or acute suicide risk. Patients were referred for ECT by clinical indication of the assistant psychiatrist, without interference from the researchers. We evaluated patients' records described by assistant psychiatrist to determine their clinical indications. Main interventions are described below.

ECT was performed only after informed consent was obtained. All patients received high-dose (6 times the convulsive threshold), brief-pulse, right unilateral ECT using the d'Elia position [8]. ECT was performed using Spectrum 5,000Q (MECTA) [28]. Patients were anesthetized with thiopental (3 mg/kg intravenously) along with succinylcholine (1 mg/kg intravenously) as a muscle relaxer. The stimulus intensity was determined by the titrated strategy. The ictal response was recorded with an electroencephalogram, and the cuff method was used to monitor motor convulsive activity. An adequate seizure was defined as a myoclonus of 20 s or longer or an electroencephalographic seizure of 25 s or longer.

ECT procedures were established according to the protocol of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and ECT was performed as follows: three times a week, in the morning, in an ambulatory surgical center, in the presence of a psychiatrist and

an anesthesiologist, and with electrocardiographic and electroencephalographic monitoring [29].

The number of ECT sessions was based on the clinical judgment of the assistant psychiatrist for each patient, with a median between 8 and 12 sessions.

Psychopharmacological management was also based on the clinical decision of the assistant psychiatrist and was based on the general principles of dose optimization, the combination of two antidepressants, potentialization with different strategies (e.g., lithium, atypical antipsychotics), or changing to another antidepressant [30].

For the analysis, patients were divided into two groups: those who received ECT (ECT group) and those who did not receive ECT (non-ECT group).

Statistical Analysis

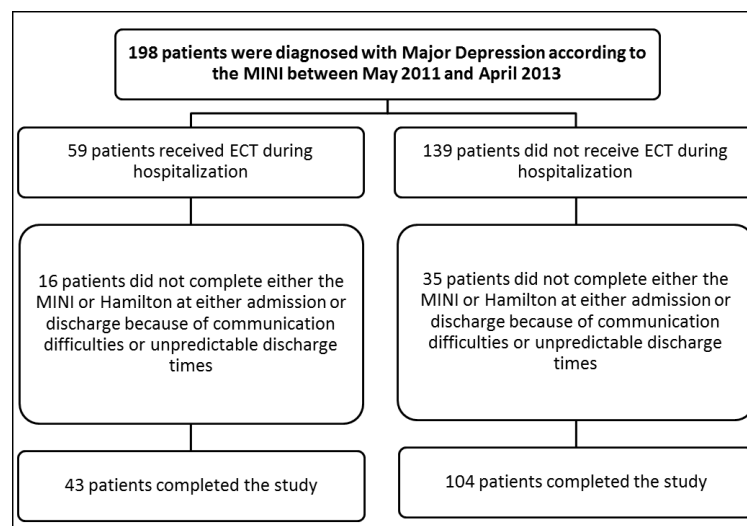
We calculated a power of 80% for our sample to identify a difference between groups of 4 points on the HDRS-17. The mean difference with 95% confidence intervals (CIs) for each exposure of the baseline was estimated using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, from IBM Company®, United States, version 19). The Shapiro-Wilk test of normality was used to test the normality of the continuous variables between the groups. Since all variables were considered to have a normal distribution, we used parametric tests. The difference of improvement between groups was calculated by t-tests for independent samples. Potential baseline confounders were controlled using Pearson's correlations and t-tests for independent samples, with the HDRS-17 total score improvement as the dependent variable. Response and remission rates were compared by chi-squared tests.

Results:

A total of 147 patients were included in the study, with 43 in the ECT group and 104 in the non-ECT group (Figure 1). The baseline characteristics of both groups are presented in Table 1. Comparing to non-ECT group, ECT group was older, with greater percentage of white females, and a higher percentage of previous ECT. We found no difference of presence of psychotic symptoms, manic episode in the past and melancholic features between groups.

According to patients' records described by the assistant psychiatrist, 42 patients received ECT due to refractoriness of symptoms; only one patient received ECT because of intolerable side effects of pharmacotherapy. Among the 14 patients in the ECT group who had received ECT previously, 7 of them were admitted with the specific intention of receiving ECT again.

Figure 1 - Number of inpatients included in the cohort and analysis.



MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; ECT: Electroconvulsive therapy.

Table 1 – Characteristics of the 147 psychiatric inpatients in the study

| Characteristics | General (n=147) | ECT group (n=43) | Non-ECT group (n=104) | P (between groups) |
|---|----------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Age (\pmSD) | 45.41 (\pm 14.59) | 51.12 (\pm 14.85) | 43.07 (\pm 13.88) | 0.002* |
| Number of previous hospitalizations (\pmSD) | 3.33 (\pm 4.88) | 2.9 (\pm 3.13) | 5.51 (\pm 5.45) | 0.51 |
| Age at the last hospitalization (\pmSD) | 41.99 (\pm 13.90) | 48.64 (\pm 15.18) | 39.39 (\pm 1.6) | 0.004* |
| Sex | | | | |
| Male (%) | 57 (38.8) | 11 (25.6) | 46 (44.2) | 0.03* |
| Ethnicity | | | | |
| White (%) | 125 (85) | 41 (95.3) | 84 (80.8) | 0.02* |
| Other (%) | 22 (15) | 2 (4.7) | 20 (19.2) | |
| Had ECT before | | | | |
| Yes (%) | 25 (17) | 14 (32.5) | 11 (10.5) | 0.001* |
| Presence of Melancholia | | | | |
| Yes (%) | 99 (72.8) | 33 (80.5) | 66 (69.5) | 0.132 |
| Presence of Psychotic Symptoms | | | | |
| Yes (%) | 47 (33.1) | 17 (41.5) | 30 (29.7) | 0.177 |
| Manic Episode in the Past | | | | |
| Yes (%) | 50 (35.5) | 17 (42.5) | 33 (32.7) | 0.272 |
| Number of medications in use: | | | | |
| Antidepressants | | | | |
| 0 (%) | 53 (35.8) | 37 (40.2) | 16 (44.4) | 0.9 |
| 1 (%) | 62 (41.9) | 45 (48.9) | 17 (48.4) | |
| 2 (%) | 12 (8.1) | 9 (9.8) | 3 (8.3) | |
| 3 (%) | 1 (0.7) | 1 (1.1) | 0 | |
| Anticonvulsants | | | | |
| 0 (%) | 105 (70.9) | 33 (84.6) | 72 (75.8) | 0.46 |
| 1 (%) | 26 (17.6) | 5 (12.8) | 21 (22.1) | |
| 2 (%) | 3 (2) | 1 (2.6) | 2 (2.1) | |
| Lithium | | | | |
| Yes (%) | 25 (16.9) | 5 (12.8) | 20 (21.3) | 0.19 |
| Typical anti-psychotics | | | | |
| 0 (%) | 90 (60.8) | 60 (65.9) | 30 (76.9) | 0.27 |
| 1 (%) | 32 (21.6) | 26 (28.6) | 6 (15.4) | |
| 2 (%) | 8 (5.4) | 5 (5.5) | 3 (7.7) | |
| Atypical anti-psychotics | | | | |
| 0 (%) | 49 (33.1) | 38 (41.3) | 11 (28.2) | 0.13 |
| 1 (%) | 75 (50.7) | 51 (55.4) | 24 (61.5) | |
| 2 (%) | 7 (4.7) | 3 (3.3) | 4 (10.3) | |
| Benzodiazepines | | | | |
| 0 (%) | 82 (55.4) | 54 (58.1) | 28 (71.8) | 0.29 |
| 1 (%) | 49 (33.1) | 38 (40.9) | 11 (28.2) | |
| 2 (%) | 1 (0.7) | 1 (1.1) | 0 | |

ECT: Electroconvulsive therapy; SD: Standard deviation

Improvement of scores of the depression scales between the ECT and Not-ECT Groups

Figure 2 shows the HDRS-17 scores of each group at admission and discharge. The mean HDRS-17 score of the ECT group (25.05, CI: ± 1.03) was significantly different from the score of the non-ECT group (21.61, CI: ± 0.69) at admission ($P = 0.001$). However, the scores were not significantly different at discharge (ECT group: 7.70, CI: ± 0.81 ; non-ECT group: 7.50, CI: ± 0.51 ; $P = 0.75$). The improvement from admission to discharge was significant in both groups ($P < 0.001$ for both groups).

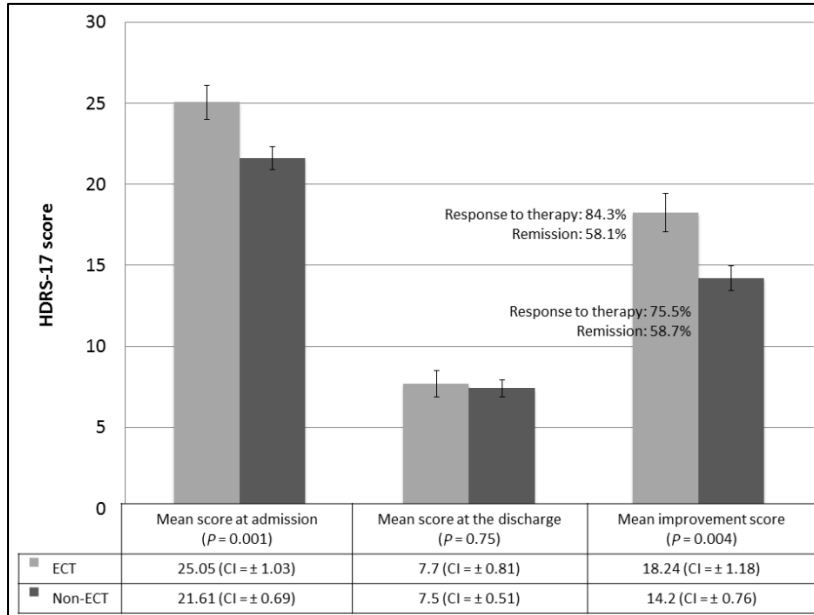
When comparing the HDRS-17 improvement scores between admission and discharge, the mean reduction of the HDRS-17 total score was 18.24 points (CI: ± 1.18) in the ECT group compared to 14.20 points (CI: ± 0.76) in the non-ECT group. This difference was statistically significant ($P = 0.004$).

Response rates were 84.3% in the ECT group and 75.5% in the non-ECT group ($P = 0.125$), and remission was 58.1% in the ECT group and 58.7% in the non-ECT group ($P = 0.55$), when analyzing by HDRS-17.

Duration of Hospitalization

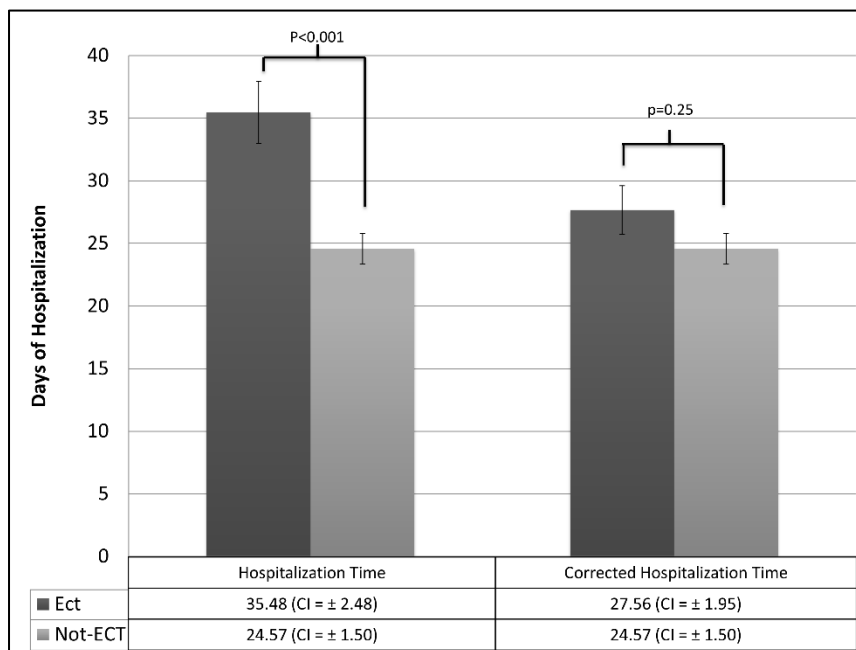
The mean duration of hospitalization was 35.5 (CI: ± 2.5) days for the ECT group and 24.6 (CI ± 1.50) days for the non-ECT group ($P < 0.001$). When we corrected the ECT group's duration of hospitalization by using the difference between the time of the first ECT session and that of hospital discharge, the mean time was 27.6 days (CI: ± 1.95), which was not statistically different from that of the non-ECT group ($P = 0.25$). These data are summarized in Figure 3.

Figure 2 – Mean Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HDRS-17) score for each group at admission, discharge, and difference between admission and discharge.



ECT: Electroconvulsive therapy; CI: Confidence interval.

Figure 3 – Mean duration of hospitalization of subjects in the ECT and non-ECT groups







ECT: Electroconvulsive therapy; CI: Confidence interval.

Control of Potential Confounders and Evaluation of Secondary Outcomes

Potential confounders (age, age of the last hospitalization, number of previous hospitalizations, sex, ethnicity, and previous ECT) are shown in Table 2. These values were calculated using the mean difference of the HDRS-17 total score improvement between groups as the dependent variable. None of the potential confounders was statistically significant in our study. Although there was a significant difference in the CGI, GAF and BPRS scales between groups in the admission, the delta scores between discharge and admission were not significant between groups. These data are presented in table 3.

Table 2 – Control of Potential Confounders

| <i>Pearson's correlations between HDRS-17 score improvement and potential baseline confounders</i> | | | |
|--|----------------------------------|---|----------|
| | Pearson's correlation | | P |
| Age | -0.013 | | 0.875 |
| Age at the last hospitalization | -0.066 | | 0.553 |
| Number of previous hospitalizations | -0.021 | | 0.811 |
| <i>Mean difference between the HDRS-17 scores at discharge and admission (improvement) for potential baseline confounders</i> | | | |
| | Mean difference (±95% CI) | Mean difference chart | P |
| Sex | 1.23 (±2.72) |  | 0.369 |
| Ethnicity | 2.82 (±3.83) |  | 0.144 |
| Previous ECT | 0.04 (±3.75) |  | 0.981 |
| | |  | |

HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale-17 items; CI: Confidence interval; ECT: Electroconvulsive therapy.

Table 3 – Secondary outcomes evaluation between ECT and Not-ECT group

| | Admission | | | Discharge | | | Delta | | |
|------------------------|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|------|-------------------|-------------------|------|
| | ECT | Not-ECT | P | ECT | Not-ECT | P | ECT | Not-ECT | P |
| Mean CGI (±CI) | 5.71 (±0.09) | 5.12 (±0.11) | 0.002* | 3.43 (±0.21) | 3.14 (±0.12) | 0.21 | 2.25 (±0.18) | 1.92 (±0.15) | 0.14 |
| Mean GAF (±CI) | 30.07 (±2.06) | 35.52 (±1.62) | 0.06 | 60.16 (±2.97) | 64.97 (±1.64) | 0.13 | -29.64 (±4.07) | -29.45 (±2.41) | 0.22 |
| Mean BPRS (±CI) | 27.37 (±1.43) | 23.38 (±0.1) | 0.03* | 10.02 (±1.2) | 8.71 (±0.55) | 0.26 | 17.5 (±1.67) | 14.72 (±0.1) | 0.97 |

CGI: Clinical Global Impression; GAF: Global Assessment of Functioning; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

Discussion:

The main finding of the present study was that, by a naturalistic design, high-dose unilateral ECT, in clinical practice, is still a useful method to reduce the intensity of depressive symptoms in highly depressed inpatients. We were able to show that the patients who received ECT were even more depressed at admission, and yet they showed very similar outcomes at discharge (HDRS-17, response and remission) compared to patients who did not receive ECT. This happened due to a longer mean duration of hospitalization and a greater reduction of depressive symptoms, also because the ability to reduce the score in ECT patients was the greatest (since they were more depressed in the baseline). Although naturalistic studies have some limitations such as lack of randomization, it has the advantage of better representing the “real world” clinical practice[31]. In contrast, randomized clinical trials, which are the gold standard in the evaluation of efficacy, have often a limited capacity of generalization.[18] By this point of view, we could say that the results of these two models complete each other. Nevertheless, we could say that our results are consistent with the results found in similar studies [17, 21], though our study has the added advantage of having a control group that, in the same setting, did not receive ECT. A similar result was also found in recent clinical trial, although it only included depressed bipolar patients [32].

Furthermore, the presence of melancholia, bipolar disorder or psychotic depression was no different between groups, which shows that apparently this is not

the most relevant data for a clinician to refer a patient to ECT. Clinicians are probably more likely to opt for ECT based on a broader clinical presentation of the patient, including depression severity, clinical global impression and a history of previous ECT sessions. This is consistent with recent meta-analysis that showed that patient characteristics such as age, psychosis, and melancholic features are less likely to be good predictors of ECT response [33]. However, we do not have information regarding past medical history of the patients, which may also have influenced clinicians to opt for ECT.

The gap between admission and first ECT session also shows that refractoriness to antidepressant therapy could also play an important role in the choice of treatment, even for severely affected patients. Since the decision to refer patients to ECT was made by the assistant psychiatrist, other factors than refractoriness could also cause the gap between admission and ECT; however, we have insufficient data to answer this question.

Our study has some limitations. First, our sample size does not have enough power for subgroup analysis to be performed, though we were able to find results with statistical significance for the primer outcome. Second, our study was a naturalistic one, rather than a randomized clinical trial. This design may create a conservative bias (“against ECT”) since the more severe patients were not randomly allocated, but instead tended to predominate in the ECT group. However, this design is more susceptible to confounding bias due to comorbidities between the groups, such as personality disorders comorbidities or other psychiatric comorbidities. Third, a wide variety of pharmacological strategies was used in both groups, and was not controlled for between groups. For example, although we were able to make a corrected length of hospitalization for the ECT group, we could not do the same for the non-ECT group (i.e., to compute the length of hospitalization of the effective pharmacologic treatment). Fourth, since we made the diagnostic evaluation only in the hospital admission, we were not able to evaluate diagnostic changes during the hospitalization, such as switches to mania after either ECT or pharmacologic treatment. Fifth, since ECT was performed in a general hospital that is unit of reference for other psychiatry centers, the conclusions of this study may be not extendable to settings of attention. At the same time, our study presents data from a clinical setting based on decisions made in the real world.

Conclusions:

Even though the depressed patients who underwent ECT were more severe at hospital admission, we found that at discharge they were similar to less severe patients (measured at baseline) who did not need to receive ECT. Clinical indications for ECT appeared to be based on the depression severity, clinical global impression and a history of previous ECT sessions. These findings support ECT as a good choice of treatment for highly depressed patients in the real world.

References:

1. Wahlund B, von Rosen D: ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28 Suppl 1:S21–6.
2. UK ECT Review Group T: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003, 361:799–808.
3. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH: A Meta-Analysis of Electroconvulsive Therapy Efficacy in Depression. *J ECT* 2003, 19:139–147.
4. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB: Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004, 20:13–20.
5. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KGJ, Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH: ECT Remission Rates in Psychotic Versus Nonpsychotic Depressed Patients: A Report from CORE. *J ECT* 2001, 17:244–253.
6. Rasmussen KG: Electroconvulsive Therapy and Melancholia. *J ECT* 2011, 27:1.
7. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, Mueller M, Snyder K, Bernstein H, Rush AJ, Fink M, Kellner C: The Influence of Age on the Response of Major Depression to Electroconvulsive Therapy: A C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001, 9:382–390.
8. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH: Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004:485–491.
9. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M, Petrides G: Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: Randomised trial. *Br J Psychiatry* 2010, 196:226–234.

10. Leiknes KA, Schweder LJ von, Hie B: Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav* 2012, 2:283–344.
11. Semkovska M, Keane D, Babalola O, McLoughlin DM: Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: Effects of electrode placement, stimulus dosage and time. *J Psychiatr Res* 2011, 45:770–780.
12. Ranjkesh F, Barekataan M, Akuchakian S: Bifrontal versus right unilateral and bitemporal electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *J ECT* 2005, 21:207–10.
13. Sackeim H a, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J: A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:425–434.
14. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M, Petrides G: Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry* 2010, 196:226–34.
15. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, Berman RM, Brakemeier EL, Perera T, Devanand DP: Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008, 1:71–83.
16. Semkovska M, Landau S, Dunne R, Kolshus E, Kavanagh A, Jelovac A, Noone M, Carton M, Lambe S, McHugh C, McLoughlin DM: Bitemporal Versus High-Dose Unilateral Twice-Weekly Electroconvulsive Therapy for Depression (EFFECT-Dep): A Pragmatic, Randomized, Non-Inferiority Trial. *Am J Psychiatry* 2016:appi.ajp.2015.1.
17. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M: Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1337–1344.

18. Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, Holsboer F, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Dichgans E, Bottländer R, Musil R, Möller HJ: Outcomes of 1014 naturalistically treated inpatients with major depressive episode. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010, 20:346–355.
19. Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA: Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry* 2004, 55:301–312.
20. Lisanby SH: Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007, 357:1939–1945.
21. Black DW, Winokur G, Nasrallah A: The treatment of depression: Electroconvulsive therapy v antidepressants: A naturalistic evaluation of 1,495 patients. *Compr Psychiatry* 1987, 28:169–182.
22. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G: The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT* 2008, 24:141–145.
23. Medda P, Mauri M, Fratta S, Ciaponi B, Miniati M, Toni C, Dell’Osso L, Perugi G: Long-term naturalistic follow-up of patients with bipolar depression and mixed state treated with electroconvulsive therapy. *J ECT* 2013, 29:179–88.
24. Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, Allen J: Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:688–695.
25. Hamilton M: A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960, 23:56–62.
26. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In *Journal of Clinical Psychiatry*. Volume 59; 1998(SUPPL. 20):22–33.
27. Benbow SM: The Practice of Electroconvulsive Therapy Recommendations for Treatment, Training and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric

Association, 2nd edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2001. Pages: 355. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, 17:1081–1081.

28. Lane RD, Zeitlin SB, Abrams R, Swartz CM: Differential effects of right unilateral and bilateral ECT on heart rate. *Am J Psychiatry* 1989, 146:1041–1043.

29. Perizzolo J, Berlim MT, Szobot CM, Lima AFB da S, Schestatsky S, Fleck MP de A: Aspectos da prática da eletroconvulsoterapia: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* 2003, 25:327–334.

30. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, Goodwin G, Grunze H, Knapp M, Leonard BE, Lieberman J, Nakane Y, Pinder RM, Schatzberg AF, Svestka J, Baumann P, Ghalib K, Markowitz JC, Padberg F, Fink M, Furukawa T, Fountoulakis KN, Jensen P, Kanba S, Riecher-Rössler A: Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10 Suppl 1:S1–S207.

31. Freire TFV, Rocha NS da, Fleck MP de A: Combining ECT with pharmacological treatment of depressed inpatients in a naturalistic study is not associated with serum BDNF level increase. *J Psychiatr Res* 2016, 76:30–37.

32. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, Morken G, Oedegaard KJ, Vaaler A: Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy Versus Algorithm-Based Pharmacological Treatment. *Am J Psychiatry* 2015, 172:41–51.

33. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ: Response of Depression to Electroconvulsive Therapy. *J Clin Psychiatry* 2015:1374–1384.

6.2 ARTIGO 2 – ORIGINAL RESEARCH

The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale covering the continuum of depressive syndrome

Status: Publicado na revista PLOS One; FI: 2.806

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170000>

The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale covering the continuum of depressive syndrome

Lucas Primo de Carvalho Alves, MD^{1,2,3}; Marcelo Pio de Almeida Fleck, PhD^{1,2,3};
Aline Boni¹; Neusa Sica da Rocha, PhD^{1,2,3}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Corresponding author:

Lucas Primo de Carvalho Alves

Address: 2350, Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

T.: +55 51 99953 3348

E-mail: lucaspcalves@gmail.com

Abstract:

Objectives: Melancholic features of depression (MFD) seem to be a unidimensional group of signs and symptoms. However, little importance has been given to the evaluation of what features are related to a more severe disorder. That is, what are the MFD that appear only in the most depressed patients. We aim to demonstrate how each MFD is related to the severity of the major depressive disorder.

Methods: We evaluated both the Hamilton depression rating scale (HDRS-17) and its 6-item melancholic subscale (HAM-D6) in 291 depressed inpatients using Rasch analysis, which computes the severity of each MFD. Overall measures of model fit were mean (\pm SD) of items and persons residual = 0 (\pm 1); low χ^2 value; $p > 0.01$.

Results: For the HDRS-17 model fit, mean (\pm SD) of item residuals = 0.35 (\pm 1.4); mean (\pm SD) of person residuals = -0.15 (\pm 1.09); $\chi^2 = 309.74$; $p < 0.00001$. For the HAM-D6 model fit, mean (\pm SD) of item residuals = 0.5 (\pm 0.86); mean (\pm SD) of person residuals = 0.15 (\pm 0.91); $\chi^2 = 56.13$; $p = 0.196$. MFD ordered by crescent severity were depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, guilt feelings, and psychomotor retardation.

Conclusions: Depressed mood is less severe, while guilt feelings and psychomotor retardation are more severe MFD in a psychiatric hospitalization. Understanding depression as a continuum of symptoms can improve the understanding of the disorder and may improve its perspective of treatment.

Key Words: depression; depressive disorder; psychomotor disorders; psychiatric status rating scales; affective disorders

Introduction:

Major depressive disorder (MDD) is one of the most frequent psychiatric disorders both in the community and in psychiatric settings (1). The World Health Organization presented a report in 2011 estimating that depressive disorders were the second leading cause of years lived with disability (2). However, several studies show that MDD is a very heterogeneous syndrome (3–6) that is characterized by many different presentations and possibly with different risk factors for its individual symptoms (7,8). Actually, MDD DSM-V (9) are quite similar to DSM-III criteria released in 1980 (10); there are only minor changes regarding bereavement (11). Nonetheless, most experts agree that DSM criteria have been chosen through consensus instead of empirical research (12). Oostergaard et al (2011) showed that 1,497 different presentations of the same syndrome according the DSM-IV criteria (9) are mathematically possible (13). Therefore, a particular problem is created when we consider some disorders categorical, while evidence favors a dimensional approach for them; MDD is a major example (14). Symptoms listed in DSM-V for MDD criteria seem to have a Gaussian distribution in the general population (15), suggesting that it may be a diagnostic convention imposed on a continuum of depressive symptoms (14). Nevertheless, although there is still no quantitative laboratory measures for the diagnosis and evaluation of severity of MDD, levels of impairment have long been successfully represented in quantitative scales (15).

In this context, with the improvement of modern psychometrics, we are able to identify groups of clinical features that result in a unidimensional and homogeneous syndrome. For example, experienced psychiatrists always considered that MDD could be categorized between a biological, “endogenous” depression – called melancholic depression – and a psychogenic, “exogenous” depression – called non-melancholic depression (16,17). This perception is supported by controversial evidences that melancholic patients would have genetic and biological determinants; more severe symptomatology; more evidence of neurobiological abnormalities, especially of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; low response to placebo; and superior response to pharmacological and electroconvulsive therapies (5,18–20). With this concept in mind, Bech et al (1975) found a valid subgroup of six items of the 17-item Hamilton depression rating scale (HDRS-17) (21) that could represent the

“core symptoms” of MDD when evaluating melancholic patients by the 17-item HDRS-17 (21). These six items (which we will now refer as “melancholic features”) are depressed mood, feelings of guilt, work and interest, psychic anxiety, general somatic symptoms, and psychomotor retardation. This subscale has been called the “melancholia subscale”, or HAM-D6 (21), and has demonstrated that it can meet the criteria for unidimensionality. It is also clinically meaningful, more psychometrically robust, and less likely to mistake side effects of drugs for improvement or worsening in depression (22,23). Furthermore, even when applied in non-melancholic patients, the HAM-D6 has shown that it can provide larger effect sizes in clinical trials (24) and even a need for fewer study participants to demonstrate superior antidepressant efficacy (25) in comparison to HDRS-17. In addition, according to Bech, the remaining items of HDRS-17 are unspecific symptoms of physiological reaction to stress (9 items) or evaluate suicide risk (2 items) (12).

Systematic review of MEDLINE showed that there are still few studies that have evaluated the HDRS-17 with modern psychometrics (26). Most of them focused in the assessment of the dimensionality of the scale (27–32), asking, for instance, “what does the Hamilton scale really measure?”(4), suggesting that it could measure more than one single construct. However, little importance has been given to the question “are the items of the scale adequate to measure all the continuum of the severity of depression syndrome?”

In this context, there are already well-established statistical tools to evaluate the properties of each scale item (melancholic features) and to relate them to the severity of the disorder. Rasch analysis is one of the most robust tools available. It computes the probability of patients to score each question related to the items, and with this data, it generates a scalar score of severity for both the patients and the items. Thus, in addition to the important property of evaluation of the dimensionality of the scale, Rasch analysis is able to identify what questions are related to a more severe disorder. That is, what are the melancholic features that appear only in the most depressed patients. Indeed, when HAM-D6 was constructed, Bech et al (1981) used Rasch analysis (31), but the method has been improved since then, making it possible to work with items with different numbers of categories (33). In his original study of HAM-D6, Bech showed that work and activities and depressed mood represent the less severe symptoms, while feelings of guilt and psychomotor

retardation represent the most severe melancholic features. However, the main focus of Bech studies was to establish a comparison between scales and showing the property of HAM-D6 unidimensionality rather than aiming to set up a symptom hierarchy in the evaluation of melancholic depression (32).

There are some useful reasons to attribute a severity value for signs and symptoms that have the properties of unidimensionality. First, we can move away from the view of a single score (sum of items) as a measurement of severity by focusing on the severity value of each sign or symptom. Second, we can evaluate the presence or absence of MDD clinical features as a clinical marker of severity or improvement, respectively. Ultimately, we can understand the MDD syndrome through the clinical importance of each clinical feature instead of a sum of items that may be not part of the same underlying syndrome.

The objective of this study is to demonstrate how each clinical feature measured by HAM-D6 are related to the severity of the syndrome and to build a hierarchy of MDD signs and symptoms.

Material and Methods

Study Design and Sample Selection:

We conducted a cross-sectional study in a sample of severely depressed inpatients who were admitted at the psychiatric unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, in southern Brazil between May 2011 and October 2013. Informed consent was obtained from all patients, and the Ethical and Scientific Committee approved the project. Hospital de Clínicas is a university general hospital of tertiary care. Its psychiatry unit is within the hospital, and attending patients arise from both the public health system and health insurance plans, since they are both a unit of reference in southern Brazil.

Trained psychiatrists or psychiatry graduate students conducted a Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI) to all psychiatry inpatients at

admission. If the MINI fulfilled the criteria for MDD, the same evaluator applied HDRS-17 concurrently. Patients were included if they were 18 years of age or more and were diagnosed with major depression according to the MINI based on the DSM-IV criteria. Patients were excluded from the study based on the following criteria: length of hospital stay was less than 7 days; drug or alcohol addictions or dependence was the main diagnosis at admission; or severity scales could not be obtained. We obtained patients' demographic characteristics through a questionnaire and from medical records.

Statistical Analysis:

People who collected data from the MINI and HDRS-17 did not participate in the statistical analysis. Demographic data were analyzed with SPSS® v.21, and Rasch analysis was performed for both the HDRS-17 and its subscale HAM-D6. using RUMM2020 (34) software. Subjects who had at least 1 missing value in the scales were excluded from the Rasch analysis.

The statistical method of Rasch analysis is described elsewhere (35). Briefly, the Rasch model allows the assessment of the performance of each individual item (question), rather than the total score, to evaluate the severity of the syndrome. It has two main characteristics: (1) the ability to verify the dimensionality of an underlying syndrome; (2) once the scale is accepted as unidimensional, it turns the raw data (sum of items, i.e., total score) of both the persons and the items in a scalar measure. The Rasch analysis generates a score of severity called the "Rasch score" using logit as unit of measurement, which is based on the probability of the persons to answer each item and generates a scalar (and more precise) variable. This property is valid not only for persons but for items as well, so we can evaluate the most severe melancholic features of the syndrome. If one item is measuring a more severe intensity of the trait than the other, it means that only the more severe patients will highly punctuate this sign or symptom. With this approach, it is possible to build a "melancholic features hierarchy" (i.e., ordering) that can identify items' importance considering traits as a continuum.

This is possible because the model is based on an iterative method that computes the probability of scoring any question by relating the person severity and the item severity (33): a higher the severity of the person's intensity of the trait is associated with the higher the probability to score higher in a severe item (i.e., sign/symptom) (36). Taking a school test as an example, we can consider the test as a series of questions with different levels of difficulty. The most difficult questions will discriminate the ones with the best performance from the others. Extrapolating to the psychiatry field, Rasch analysis can find which depressive symptoms are scored higher only by the most depressed patients. The severity of the symptom is expressed by the location of the Rasch score (i.e., the higher the number of the location, the more severe the symptom). Likewise, the depression severity of a single person is also expressed by the location of its Rasch score. When a person has the same Rasch score of an item, it means that the person has a 50% probability to endorse that item. This means that patients who have a Rasch score higher than one item are more likely to answer the item correctly than to answer it wrongly.

In contrast with most IRT models (which seek the model that best accounts for the data), Rasch analysis accepts the form of the model and evaluates whether the data fit that form (37). The Rasch model assumes that the scale is unidimensional, which can be assessed by three main approaches (32,35,38–40): (a) principal component analysis of the person residuals, with the scale considered unidimensional if the first factor does not account for at least 40% of the variance; (b) independent t tests between persons estimates derived from the highest positive set of items and person estimates derived from the highest negative set of items, considered unidimensional when either less than 5% of t tests are significant, or if the lower bound of the binomial confidence interval overlaps the 5%; (c) if observed data fit to the Rasch model. The latter approach, although not sufficient to determine the dimensionality of the scale, specially when different dimensions have equal number of items contributed to them (40), is one of the most robust. When data does not fit to the model, it means that the data does not match the mathematically unidimensional framework that the Rasch analysis has constructed; thus, if Rasch model assumptions are violated, we probably need a model with two or more parameters to the persons to describe the data, violating the assumption of unidimensionality (32,41–43).

Three overall fit statistics determine the model fit to Rasch analysis: (a) mean and (b) standard deviation (SD) of the residuals of item-person interaction statistics, distributed as Z statistics (where having a mean of zero and SD of 1 indicates perfect fit to the model), and the (c) χ^2 item-trait interaction (of total items), which should be nonsignificant, reflecting the property of invariance across the trait. If χ^2 is low and its P value is consequently greater than 0.05, then the null hypothesis is not rejected and the scale is accepted to fit the Rasch model (32). Chi-Square item-trait interaction, as well as any other statistical test, is also dependent of the sample size. While a small sample size generates unstable results, a large sample may result a significant χ^2 value even with small deviation from the Rasch model. Simulation studies show that a sample size of 250 patients may get accurate estimates of item and person locations regardless of the scale targeting (39,44,45). RUMM2020 software allows specifying an effective sample size in the χ^2 formula, with all equations and data remaining the same (46). Hence, if χ^2 P value was <0.05 , we computed a new test of fit, using 200 as total sample, to assure that misfit was not only because of the sample size.

RUMM2020 also computes two reliability index of the scale, measuring the internal consistence of it. They are the Cronbach's alfa, derived from the classical test theory, and the Pearson Separation Index (PSI), constructed with Rasch measurement. Both have similar values in complete data, but the latter works better with missing data (40,46). Although those index are not a measure of quality of the scale, but of relative reproducibility (47), and dependent of the number of items (12), we reported them, since data are already provided by the software.

Results:

We included a sample of 291 individuals with diagnosis of MDD. Demographic characteristics of the sample are shown in Table 1. For the HDRS-17, only one subject had 1 missing value, and so they were excluded from the analysis. This did not happen to HAM-D6, because the missing value was on item 5 of the HDRS-17 (intermediate insomnia), which is not part of the HAM-D6. So, the subject was re-included in the analysis of HAM-D6.

Table 1 – Demographic characteristics of the sample

| Characteristic | Subjects (n total = 291) |
|---|---------------------------------|
| Sex | |
| <i>Male</i> | 116 (39.9%) |
| Mean Age, in years (\pm SD) | 45.72 (\pm 14.49) |
| Ethnicity | |
| <i>Caucasian</i> | 239 (82.1%) |
| <i>Not Caucasian</i> | 42 (14.4%) |
| Mean Years of Study (\pm SD) | 9.14 (\pm 4.7) |
| Previous Psychiatry Hospitalization | 187 (64.3%) |
| Mean Number of Previous Psychiatry Hospitalizations (\pm SD) | 3.19 (\pm 5.21) |
| Psychosis in the Past | 106 (36.4%) |
| Suicide Attempt in the Past | 183 (62.9%) |
| Presence of Psychotic Symptoms* | 84 (28.9%) |
| Mean Depression Score – sum of scores (\pm SD) | |
| <i>HDRS-17 (n=290)</i> | 22.49 (\pm 6.8) |
| <i>HAM-D₆ (n=291)</i> | 10.64 (\pm 3.58) |

*Evaluated through Mini-International Neuropsychiatric Interview

Four items of HAM-D6 had disordered categories according to Rasch analysis and required further adjustments. The four items of HAM-D6 that had disordered thresholds were depressed mood, guilt feelings, work and activities, and psychic anxiety. Depressed mood, guilt feelings, and work and activities were transformed into a 3-category item. Psychic anxiety was transformed into a 4-category item.

Rasch analysis

Results of the Rasch analysis of HDRS-17 and HAM-D6 (already with corrections) are shown in Tables 2 and 3. HDRS-17 had a PSI of 0.660 and a Cronbach's alpha of 0.693, while HAM-D6 had a PSI and Cronbach's alpha of 0.54 and 0.5. The unidimensionality indexes through principal component analysis of the person residuals were fulfilled to both scales. However, fit to unidimensional Rasch model of HDRS-17 total χ^2 was very high, with a p value <0.00001 , demonstrating that HDRS-17 does not fit to the unidimensional Rasch Model (below 0.05). When tested with an effective lower sample size (n=200), total item Chi-Square was 213,46,

with a p value of 0,0009, showing that misfit was not due to sample size. Item and person residual means and the SD of HAM-D6 had a better fit to the model (i.e., more close to the perfect mean residual – zero – and the perfect SD residual – one). Furthermore, the total χ^2 was 56.13 with a p value of 0.19 (above 0.05), demonstrating that the scale fits to the unidimensional Rasch model, even with a higher effective sample size.

Table 2 – Rasch analysis of HDRS-17

| Hamilton Depression Rating Scale – 17 items | | | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------|----------|------------|--|--------------------------------|
| Item | Location ("severity score") | Residual ^a | χ^2 | P Value | Summary of overall measures of model fit statistics | |
| Depressed Mood | -1.36 | -2.04 | 25.65 | 0.02 | | |
| Work and Interests | -1.02 | 0.16 | 8.82 | 0.45 | | |
| Insomnia, initial | -0.99 | -0.55 | 9.02 | 0.43 | Item fit residual mean (SD) | 0.35 (1.4) ^b |
| Genital | -0.91 | -0.17 | 18.82 | 0.03 | | |
| Suicide | -0.56 | -1.27 | 18.91 | 0.02 | Person fit residual mean (SD) | -0.15 (1.09) ^b |
| Insomnia, intermediate | -0.52 | -0.37 | 7.98 | 0.54 | | |
| Somatic, general | -0.35 | 0.2 | 15.76 | 0.07 | | |
| Insomnia, delayed | -0.28 | -0.25 | 6.64 | 0.67 | % of the 1 st principal component of person residuals | 14,17% ^c |
| Anxiety, psychic | 0.01 | -0.67 | 18.08 | 0.03 | | |
| Somatic, gastrointestinal | 0.1 | -1.21 | 33.82 | 0.00 | | |
| Guilt | 0.3 | 0.53 | 11.96 | 0.21 | | |
| Hypochondriasis | 0.31 | 0.3 | 7.74 | 0.56 | | |
| Loss of weight | 0.71 | 2.42 | 21.38 | 0.01 | % t tests (95% CI) | 5,5 (3 – 9) ^d |
| Somatic Anxiety | 0.98 | 2.28 | 39.73 | 0.00 | | |
| Retardation | 1.1 | 2.37 | 16.1 | 0.06 | Total Item χ^2 | 309.744^e |
| Agitation | 1.23 | 2.54 | 44.03 | 0.00 | | |
| Insight | 1.23 | 1.15 | 5.30 | 0.8 | χ^2 p value | <0.00001^f |

^a Model fit when the value is between -2,5 and 2,5

^b Perfect model fit when mean = 0 and standard deviation (SD) = 1

^c Considered unidimensional when <40%

^d Considered unidimensional when either less than 5% of t tests are significant, or if the lower bound of the binomial confidence interval overlaps the 5%

^e Best model fit when it is a low number

^f Model fit when >0.01, demonstrating the fit to the unidimensional Rasch model

Table 3 – Rasch analysis of HAM-D6

| Hamilton 6 item - Melancholia Subscale | | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------|----------|------------|--|---------------------------|
| Item | Location (“severity score”) | Residual ^a | χ^2 | P Value | Summary of overall measures of model fit statistics | |
| Mood | -2.02 | -0.79 | 22.66 | 0.00 | Item fit residual mean | 0.5 |
| Work and Activities | -1.11 | 0.57 | 9.02 | 0.34 | (SD) | (0.86) ^b |
| Somatic, general | 0.04 | 0.77 | 5.22 | 0.74 | Person fit residual mean | -0.15 |
| Anxiety, psychic | 0.20 | 0.89 | 6.44 | 0.6 | (SD) | (0.91) ^b |
| Guilt | 1.42 | -0.14 | 8.75 | 0.36 | % of the 1st principal component of person residuals | 28,02% ^c |
| Retardation | 1.47 | 1.66 | 4.02 | 0.85 | % t tests | 6,2 |
| | | | | | (95% CI) | (4 – 1) ^d |
| | | | | | Total Item χ^2 | 56.133^e |
| | | | | | χ^2 p value | 0.196^f |

^a Model fit when the value is between -2,5 and 2,5

^b Perfect model fit when mean = 0 and standard deviation (SD) = 1

^c Considered unidimensional when <40%

^d Considered unidimensional when either less than 5% of t tests are significant, or if the lower bound of the binomial confidence interval overlaps the 5%

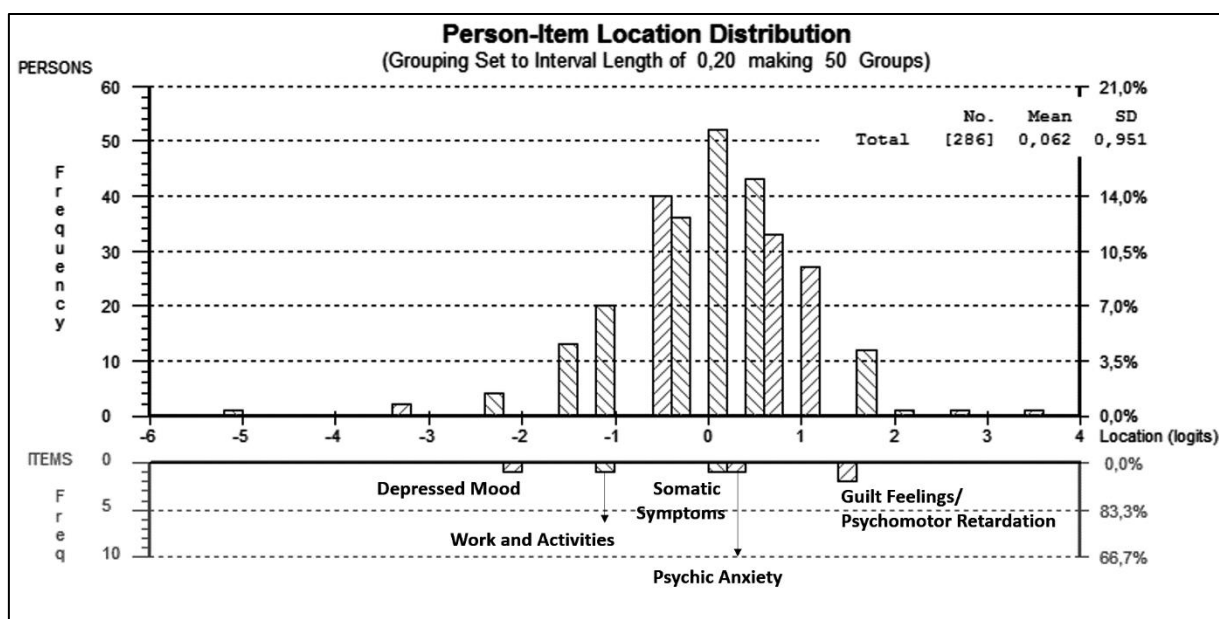
^e Best model fit when it is a low number

^f Model fit when >0.01, demonstrating the fit to the unidimensional Rasch model

The MDD symptom hierarchy

The MDD symptom hierarchy is represented in Fig 1. It shows the person-item map with the location of the Rasch scores (“severity” score) of persons (top chart) and each item of HAM-D6 (bottom chart). The order of the severity of the melancholic features was as follows: (1) depressed mood; (2) work and interests; (3) somatic symptoms; (4) psychic Anxiety; (5) feelings of guilt; and (6) psychomotor retardation. Although the “anxiety” item was more severe than the “somatic symptoms” item, it did not show the capacity to differentiate persons in the person-item map. The same happened to the item “psychomotor retardation” and the item “guilt feelings”.

Figure 1 – Major Depressive Disorder Signs and Symptoms Hierarchy



The person-item map shows the severity scores for both the persons (top chart) and the items (bottom chart). The location (logits) is the measurement of the severity score (i.e., the higher is the logit, the more severe are the persons and the items). When any sign/symptom has the same Rasch score of any person, it means that this person has a 50% probability to present that sign or symptom. So, any person that has a lower score of any item is less probable to present that sign or symptom; in contrast, any person that has a higher score of any item is more probable to present that sign or symptom.

Discussion:

The present study has three main findings. The first one is that the 6 melancholic features of HAM-D6 are well distributed across the continuum of severity of MDD in hospitalized patients. This means that they are able to differentiate both the less and the most severe patients in this setting. The items psychomotor retardation and guilt feelings are in the top level of severity, followed by psychic anxiety, somatic symptoms and work and activities in the middle, and depressed mood at the bottom level. The second one is that, HDRS-17 does not fit to the unidimensional Rasch model and may not represent a continuum of symptoms that get worse whereas the syndrome becomes more severe, as also previously showed by Bech (12). Finally, the third major finding is replication of Bech's original study

(31), showing that a group of 6 symptoms extracted from the HDRS-17 (HAM-D6) represents an unidimensional construct that clinically represents melancholic depression in hospitalized patients.

In the present study, we could determine through Rasch analysis the hierarchy of the six melancholic features of HAM-D6 in relation to MDD. Considering MDD syndrome as a continuum, depressed mood was the item that could better discriminate the bottom level of the MDD. On the other hand, psychomotor retardation followed by guilt feelings are the best items to discriminate the upper level of the MDD. Psychomotor disturbance is a consistent feature in differentiating melancholic and non-melancholic depression (18,48,49). Since melancholic patients tend to be more severe (50), it is expected that they present more psychomotor changes. Our data, however, do not invalidate the theory that melancholic patients are a different group of patients (17), with differences only in a quantitative way. The item psychomotor retardation showed very good psychometric properties, because clinicians could precisely identify every category of the item (none of them needed to be collapsed) and could well differentiate less severe patients from the more severe ones. On the opposite pole, depressed mood is the central symptom of non-melancholic depression (51) and also an essential symptom in DSM system required to fulfill criteria for MDD (9).

We call attention that the item “depressed mood” is at the bottom of severity, suggesting that other symptoms continue to get worst, despite the level of the mood. This could have happened because depressed mood may work as a filter symptom, since it is a DSM-V required symptom to fulfill the diagnosis of MDD (9). Nevertheless, we could show quantitatively that other symptoms than the mood itself must be used as clinical markers of MDD severity in a hospital unit.

The second more severe symptom item – guilt feelings – is a controversial item in the HDRS-17 (and, consequently, in HAM-D6), because it may measure not only guilt feelings but also psychosis (26). A patient who scores 3 or 4 in this item is supposed to have delusions or hallucinations and that could be the explanation for how the item becomes a clinical marker of MDD severity. Nevertheless, it is interesting that, if psychosis is responsible for the severity of the item, it was less severe than psychomotor retardation, although psychotic depression is traditionally the more severe MDD subtype (5). The finding of feelings of guilt as a severe

symptom supports recent data that relates rumination with long-term prediction of MDD relapse (52).

Unidimensionality is a major requisite for a scale. According to Vellis (1991) "a unidimensional scale or a single dimension of a multidimensional scale should consist of a set of items that correlate well with each other" (p. 25) (53). The major consequence of the unidimensionality is to justify adding the item scores together to generate a single-scale score. Although HDRS-17 is by far the most used depression scale in the literature, and its global score is the main outcome of antidepressant trials, our data points out that HAM-D6 but not HDRS-17 fulfill all the criteria for the unidimensional Rasch model. Although the robust t test approach to unidimensionality proposed by Smith (54) was fulfilled for both scales, only HAM-D6 fit to the unidimensional Rasch model. This demonstrates that only HAM-D6 has the property of an additive structure that enables the correct interpretation of the symptom hierarchy.

When comparing the internal consistency of both HDRS-17 and its subscale (HAM-D6), HDRS-17 had a slightly higher internal consistency than HAM-D6, but this does not mean that HAM-D6 is a less valid measure, since those results are highly dependent of the number of items.

The main limitation of the present study is that it is based on a sample of inpatients that do not represent the whole universe of depressive patients, and consequently the external validity of the study could be questioned. However we must remember that HDRS-17 was originally built to measure depression in inpatients diagnosed with depression (55). Furthermore, we note that our data is very similar to that obtained by Bech (12,56) in developed countries, showing replicability, although there were some methodological differences. Furthermore, this study has the advantage of having a larger sample that found the same results even in a very different setting, suggesting that the signs and symptoms severity of MDD remain invariant in different populations. The ordering of melancholic features, correlating them with the severity of MDD, is clinically meaningful for many reasons. First, we must consider that in many contexts psychiatric diagnostic is based on a checklist symptom profile, where every symptom is given the same weight to diagnosis (except mood and anhedonia, which are considered necessary symptoms). Understanding the symptoms as a clinical marker of severity may suggest that some of them (e.g.,

guilt feelings and psychomotor retardation) should have a higher weight on the diagnosis of MDD, in spite of other symptoms that may be not part of the same underlying unidimensional construct (57). Second, this could be the start point to understand how the severity of melancholia can be related to different brain areas, since different MDD symptoms does not seem to affect only one part of the brain (58). For example, preliminary studies showed that a decreased function in the dorsolateral prefrontal cortex is associated with psychomotor retardation and apathy, while a increased function in ventromedial prefrontal cortex is more associated with increased punishment sensitivity and rumination (59). To establish the ordering (i.e. hierarchy) of these phenomena can be helpful in understanding melancholia physiopathology.

Our data reaffirm the need for a deeper research of the essential components and of the severity indicators of the depressive disorders. We believe that this is an necessary step to the development of new classificatory systems, such as the Research Domain Criteria (RDoC)(60,61) and the 11th International Classification of Diseases (WHO). In this perspective, better description of more homogeneous depressive disorders can help both the research of biological substrates and the particular understanding of the course of them.

In conclusion, we think that the understanding of MDD as a continuum of symptoms with different underlying mechanisms would better improve the understanding of the disorder and may improve perspective of treatment for patients.

References:

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005;62(6):593–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939837>
2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country , Sex , Age , and Year : Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. 2013;10(11).
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;
4. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res*. 1993;27(3):259–73.
5. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Jul [cited 2015 Apr 25];139(2):126–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885128>
6. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Oct;40(10):1679–90. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291709992157
7. Fried EI, Nesse RM, Zivin K, Guille C, Sen S. Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychol Med* [Internet]. 2013;(December):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289852>
8. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2013;70(6):599–607. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3800168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

9. Am. Psychiatry Assoc. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition [Internet]. American Psychiatric Publishing, Inc; 2013 [cited 2014 Aug 1]. 991 p. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org//book.aspx?doi=10.1176/appi.books.9780890425596.893619>
10. Am. Psychiatry Assoc. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. 1980.
11. American Psychiatric Association. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Am Psychiatr Assoc Washington, ... [Internet]. 2013;19. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Highlights+of+Changes+from+DSM-IV-TR+to+DSM-5#0>
12. Bech P. Clinical Psychometrics [Internet]. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118511800>
13. Ostergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Apr 25];124(6):495–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21838736>
14. Kendler KS, Gardner CO. Boundaries of Major Depression : An Evaluation of DSM-IV Criteria. 1998;(February):172–7.
15. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. Annu Rev Clin Psychol [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Feb 9];6:155–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716032>
16. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. Acta Psychiatr Scand. 2007;115(SUPPL. 433):5–13.
17. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. Acta Psychiatr Scand. 2007;115(SUPPL. 433):14–20.
18. Parker G. Defining melancholia: The primacy of psychomotor disturbance. Acta Psychiatr Scand. 2007;115(SUPPL. 433):21–30.

19. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, et al. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014;10:1523–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4149384&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Cowen PJ, Sharp T, Lau JYF, editors. *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-35425-0>
21. Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative Rating of Depressive States. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1975 Mar [cited 2015 Mar 31];51(3):161–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1975.tb00002.x>
22. Østergaard SD, Bech P, Trivedi MH, Wisniewski SR, Rush a J, Fava M. 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* [Internet]. Elsevier; 2014 Jul [cited 2014 Nov 29];163:18–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836083>
23. Kyle PR, Lemming OM, Timmerby N, Søndergaard S, Andreasson K, Bech P. 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. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2016;36(5):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-900000000-99039>
24. Boessen R, Groenwold RHH, Knol MJ, Grobbee DE, Roes KCB. Comparing HAMD(17) and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier; 2013 Mar 5 [cited 2014 Nov 20];145(3):363–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959683>
25. Østergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia

subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier; 2014 Nov 7 [cited 2015 Apr 25];1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487682>

26. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 Dec 16 [cited 2015 Apr 25];161(12):2163–77. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00107530.2014.880312>

27. Santor D a, Coyne JC. Examining symptom expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychol Assess*. 2001;13(1):127–39.

28. Gibbons RD, Clark DC, VonAmmon Cavanaugh S, Davis JM. Application of modern psychometric theory in psychiatric research. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1985 Jan;19(1):43–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022395685900676>

29. Chambon O, Cialdella P, Kiss L, Poncet F, Chevance M, Milani-Bachman D. Study of the unidimensionality of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale using Rasch analysis in a French sample of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 1990;23(5):243–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251301>

30. Bech P, Lauritzen L, Lunde M, Uden M, Hellström LC, Csillag C, et al. Psychometric analysis of the Melancholia Scale in trials with non-pharmacological augmentation of patients with therapy-resistant depression. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2013;26(03):155–60. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0924270813000513

31. Bech P, Allerup P, Gram LF, Reisby N, Rosenberg R, Jacobsen O, et al. The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand*. 1981;63(3):290–9.

32. Bech P, Paykel E, Sireling L, Yiend J. Rating scales in general practice depression: Psychometric analyses of the Clinical Interview for Depression and the Hamilton Rating Scale. *J Affect Disord* [Internet]. Elsevier; 2015 Jan [cited 2015 Apr

13];171:68–73. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714005679>

33. Bond TG, Fox CM. Applying the Rasch Model: Fundamental Measurement in the Human Sciences. Third Edit. Francis T&, editor. New York: Routledge; 2015.

34. Andrich D, Sheridan B, Luo G. RUMM 2020: a Windows program for analysing item response data according to Rasch Unidimensional Measurement Models. Perth, West Aust RUMM Lab. 2004;

35. Rocha NS, Power MJ, Bushnell DM, Fleck MP. Cross-cultural evaluation of the WHOQOL-BREF domains in primary care depressed patients using Rasch analysis. *Med Decis Making* [Internet]. 2012 [cited 2015 Apr 25];32(1):41–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825270>

36. Balsamo M, Giampaglia G, Saggino A. Building a new Rasch-based self-report inventory of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Apr 25];10:153–65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3913547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

37. Andrich D. Controversy and the Rasch model: a characteristic of incompatible paradigms? *Med Care*. 2004;42(1 Suppl):I7–16.

38. Tennant A, Pallant JF. Unidimensionality Matters! (A Tale of Two Smiths?). *Rasch Meas Trans*. 2006;20(1):1048–51.

39. Sampaio C, Goetz CG, Schrag A. *Rating Scales in Parkinson's Disease: Clinical Practice and Research*. Oxford; 2012. 26-41 p.

40. Christensen KB, Kreiner S, Mesbah M. *Rasch Models in Health*. Rasch Models in Health. London: ISTE Ltd; 2013.

41. Linacre JM. Rasch Measures and Unidimensionality. *Rasch Meas Trans*. 2011;24(4):1310.

42. Tennant a, Hillman M, Fear J, Pickering A, Chamberlain M a. Are we making the most of the Stanford Health Assessment Questionnaire? *Br J Rheumatol*. 1996;35(6):574–8.

43. Gustafsson J. Testing and obtaining fit of data to the Rasch model. *Br J Math Stat Psychol*. 1980;33:205–33.
44. Linacre JM. Sample Size Again. *Rasch Meas Trans*. 1996;9(4):468.
45. Linacre J. Sample Size and Item Calibration [or Person Measure] Stability. *Rasch Meas Trans*. 1994;7(4):328.
46. Interpreting RUMM2020: Part I - Dichotomous Data. 2nd editio. RUMM Laboratory Pty Ltd. RUMM Laboratory Pty Ltd.; 2004.
47. Chien T-W. Association of Rasch Person Reliability with Cronbach's Alpha, Ferguson's Delta and Gini Coefficients. *Rasch Meas Trans*. 2016;29(4):1551–2.
48. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Old data, new interpretation: a re-analysis of Sir Aubrey Lewis' M.D. thesis. *Psychol Med* [Internet]. 1993 Nov 9;23(04):859. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291700026349
49. Nelson J, Charney D. The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1981 Jan;138(1):1–13. Available from: <http://www.pn.psychiatryonline.org/data/Journals/AJP/3226/1.pdf>
50. Kendler KS. The Diagnostic Validity of Melancholic Major Depression in a Population-Based Sample of Female Twins. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1997 Apr 1;54(4):299. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1997.01830160013002>
51. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, et al. Sub-grouping non-melancholic depression from manifest clinical features. *J Affect Disord* [Internet]. 1999 Apr;53(1):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10363661>
52. Figueroa CA, Ruhé HG, Koeter MW, Spinhoven P, Van Der Does W, Bockting CL, et al. Cognitive Reactivity Versus Dysfunctional Cognitions and the Prediction of Relapse in Recurrent Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10).
53. DeVellis RF. Scale Development: Theory and Applications (Applied Social Research Methods)No Title. 1st ed. Sage; 1991. 25 p.

54. Smith E V. Detecting and evaluation the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals. *J Appl Meas.* 2002;3:205–31.
55. Williams JBW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2001 Jun;251(S2):6–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03035120>
56. Bech P, Allerup P, Larsen ER, Csillag C, Licht RW. 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 Res* [Internet]. Elsevier; 2014 Jul 30 [cited 2015 Apr 13];217(3):226–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746391>
57. Mitchell AJ, Smith AB, Al-salihy Z, Rahim T a, Mahmud MQ, Muhyaldin AS. Redefining diagnostic symptoms of depression using Rasch analysis: testing an item bank suitable for DSM-V and computer adaptive testing. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 May 12];45(10):846–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879815>
58. Willner P, Scheel-Kr??ger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;37(10):2331–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
59. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):504–14.
60. Woody ML, Gibb BE. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Curr Opin Psychol.* 2015;
61. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Jul;167(7):748–51. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>

6.3 ARTIGO 3 – LETTER

Debate on “Defining melancholia: A core mood disorder”

Status: Publicado na revista Bipolar Disorders; FI: 4.531

<http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12558>

Debate on “Defining melancholia: A core mood disorder”

Lucas Primo de Carvalho Alves, MD^{1,2,3}; Neusa Sica da Rocha, PhD^{1,2,3}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Corresponding author:

Lucas Primo de Carvalho Alves

Address: 2350, Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

T.: +55 51 99953 3348

E-mail: lucaspcalves@gmail.com

Debate

Recently, Parker et al. has published a debate regarding the biological type of depression, melancholia, and discussed its clinical presentation, particularly the one involving psychomotor disturbances (1). This perspective is the culmination of research conducted in Australia and in our university hospital, in Brazil.

However, there is one feature of melancholia that is frequently forgotten: ruminative thoughts of guilt. That is, special attention should be given to it in order to have it included in Parker's proposed key symptoms. This symptom has both a historical description regarding melancholia, and some recent data supporting it as an important feature of depression, including neurobiological abnormalities and a marker of bad prognosis. We hereby summarize some of these findings to justify this symptom as being considered a more specific feature of melancholia.

From a historical perspective, until his 7th edition of "Psychiatry Textbook for Students and Physicians", Kraepelin described melancholia as an "Involitional Psychosis", characterized by "uniform depression with fear, various delusions of self-accusation, of persecution, and of a hypochondriacal nature, with moderate clouding of consciousness and disturbance of the train of thought, leading in the greater number of cases after a prolonged course to moderate mental deterioration". Berrios defined Kraepelin's description as having a periodic course, with bad prognosis, and with endogeneity (not related to precipitants) (2). Kraepelin left that concept behind in his 8th edition (the most popular one), after the works of Dreyfus, which did not support Kraepelin's belief in regard to the bad prognosis of melancholia, although a subsequent analysis of Dreyfus's data did not support that conclusion. Interestingly, Kraepelin's refinement in psychopathology permitted him at first to classify melancholia along with two forms of mental disease that he considered "to stand a causal relationship to the general physical changes accompanying involution": pre-senile delusional insanity and senile dementia. Kraepelin is explicit in his opinion that "melancholia should be regarded as one of the evidences of beginning senility".

Kraepelin's early view is somehow supported by recent evidences. For example, recent big cohorts showed that late life depressive symptoms were related to dementia, while midlife depressive symptoms were not. Kendler's females twin

cohort also support that individuals with greater genetic risk are less likely to have a first depressive episode after a severe stressor (3) and is associated with lower levels of neuroticism (i.e. worse response to stressors). These characteristics are related to Beck's "autonomous" personality trait, characterized by feelings of failure, and blaming themselves for the failure, minimizing the importance of environmental precipitants. High autonomy and low sociotropy may also predict response to biological treatment, such as antidepressants. Furthermore, brooding rumination could be a long-term predictor of major depression relapse.

Regarding neurobiological changes, rumination seems to be involved in crucial neural systems. For example, sustained amygdala activation, which hyper-activates the medial prefrontal cortex (MPFC). MPFC is a region that works in a default mode, active when an individual is awake but not focused on the world. Amygdala activation also seems to decrease dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex (DLPFC and VLPFC), areas that are associated with cognitive control. The result of these processes is an increase in ruminative thoughts. In short, as Willner et al proposes, it seems that, biologically, melancholia could involve three processes: "a dysregulated subcortical network; a self-sustaining vicious circle in which attention to negative information promotes negative thinking and vice versa; and in the longer term, stress-induced neurotoxicity" (4).

Finally, Beck proposed that melancholic symptoms could be measured by 6 features of the Hamilton Depression Scale, and many research papers showed that these features are more sensitive to biological treatments (5). We have recently evaluated the severity of these features and showed that rumination is a symptom as severe as psychomotor retardation (5) among depressed patients. So, we propose that, along with Parker's study of psychomotor disturbances, rumination should be a key feature in understanding the biological substrate of melancholia.

References

1. Parker G, Bassett D, Outhred T, Morris G, Hamilton A, Das P, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 May;19(3):235–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12501>
2. Berrios G, Porter R. *A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders*. New York: New York University Press; 1995.
3. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the “kindling” hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1243–51.
4. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec;37(10):2331–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
5. Primo de Carvalho Alves L, Pio de Almeida Fleck M, Boni A, Sica da Rocha N. The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale Covering the Continuum of Depressive Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(1):e0170000. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0170000>

6.4 ARTIGO 4 – ORIGINAL RESEARCH

Lower levels of BDNF are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients

Status: Publicado na revista Bipolar Disorders; FI: 4.531

<http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12636>

Lower levels of BDNF are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients

Lucas Primo de Carvalho Alves, MD^{1,2,3}; Neusa Sica da Rocha, PhD^{1,2,3}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Corresponding author:

Lucas Primo de Carvalho Alves

Address: 2350, Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

T.: +55 51 99953 3348

E-mail: lucaspcalves@gmail.com

Abstract:

Objectives: Melancholic depression is a type of depression more related to biological variables, and its clinical features can be assessed by 6 items on the HAM-D6. Previous studies have shown through item response theory that the symptom depressed mood is the least severe melancholic feature; work and activities, somatic symptoms and psychic anxiety are of moderate severity; and feelings of guilt and psychomotor retardation are the most severe. We aimed to evaluate if the more severe melancholic signs or symptoms would be associated with decreases in BDNF levels.

Methods: 151 severely depressed inpatients had their BDNF levels analyzed by comparing those who presented each HAM-D6 melancholic feature to those whose HAM-D6 feature was absent, using multiple linear regressions. The levels of BDNF of patients who presented with each melancholic feature were also compared with those of 100 healthy controls.

Results: Depressed patients' median BDNF level was 44.06ng/ml (IQR: 33.99 – 62.4ng/ml), and controls' median BDNF level was 65.22ng/ml (IQR: 49.87 – 76.08ng/ml), $P < 0.001$. Presence of depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, and guilty feelings were not associated with BDNF levels. However, presence of psychomotor retardation was associated with reduced BDNF, -10.07ng/ml (CI 95%=-19.43 – -0.71; $P=0.03$).

Conclusions: To the best of our knowledge, this study is the first to associate BDNF levels with melancholic features in a sample of severely depressed inpatients. The main finding of this study was that severely depressed inpatients who presented the most severe melancholic feature, psychomotor retardation, had significantly reduced BDNF levels in the blood.

Keywords: Major Depression; Melancholic Depression; Brain-derived neurotrophic factor; Psychomotor Retardation

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the most prevalent psychiatric disorders and responsible for high levels of burden in the world (1,2). The most accepted diagnostic criteria of the disorder are defined by the DSM-5, with a diagnosis applied to patients who exhibit five or more of nine signs and symptoms during the same two-week period (3). Nevertheless, although DSM criteria have introduced many benefits for clinical practice and research, the heterogeneity of these criteria has been criticized for several reasons. The first argument is a quantitative one; a combinatory analysis of these symptoms can lead up to 1497 different presentations of the same syndrome (4). The second argument is qualitative; many experts agree that psychiatrists tend to reify DSM criteria (5,6). That is, psychiatrists may face DSM-5 criteria not as a mechanism to identify the disorder but as the disorder itself. This reification problem is especially true when we are trying to identify historical constructs of depression, such as melancholia, that are traditionally related to a more severe disorder that may be mediated by a biological substrate.

Melancholic depression is a type of depression that experienced psychiatrists have always believed to be an endogenous disease related to biological variables (7,8). This clinical opinion is supported by some evidence that melancholic depression has genetic and biological determinants and that melancholic patients demonstrate more severe symptomatology; more evidence of neurobiological abnormalities, especially of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; lower response to placebo; and superior response to pharmacological and electroconvulsive therapies (9–12). However, the melancholia specifier from the DSM-5 seems to be too unspecific and may not be able to differentiate it from other types of depression and even depression itself (9,13–15).

Thus, in an attempt to understand its phenomenology (and, consequently, its relation to biological variables), a useful historical description and psychometrics derived from that are both needed. Kraepelin, through his 7th edition of “Psychiatry Textbook for Students and Physicians,” described melancholia as an “Involutional Psychosis” (16), which Berrios (1995) interpreted as having a periodic course, bad

prognosis, and endogeneity (i.e., not related to precipitants) (17). Kraepelin left that concept behind in the 8th edition (the most popular one), although a subsequent analysis of the data that led him to change his mind and not support that shift (18). Kraepelin put an emphasis on the cognitive aspects of melancholia, such as delusions of self-accusation (19). More recently, studies have supported the role of psychomotor disturbance in the definition of melancholia (10,11,20).

Notwithstanding, the concept of involitional symptoms related to neurobiological abnormalities have remained, and some attempts have been made to measure those features. Bech et al. (1981, 1975) analyzed melancholic patients based on the concept of involitional symptoms (psychomotor disturbances, diurnal variation in symptoms, and unfounded loss of self-esteem) through the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)(23) and realized that six items (HAM-D6) may comprise the core features of melancholic depression. Several studies, including a recent systematic review, support that view, showing that the HAM-D6 is clinically more meaningful, more psychometrically robust, and capable of measuring greater effect size than the HDRS-17 on biological treatments, such as second generation antidepressants (24–29). Furthermore, the HAM-D6 fulfills the criteria of unidimensionality, whereas the HDRS-17 does not (25,29).

In a recent paper, we evaluated the severity of each melancholic feature of the HAM-D6 using modern psychometrics, including Rasch analysis (29). We showed that similar to Bech's first findings, the item depressed mood is the least severe melancholic feature; work and activities, somatic symptoms and psychic anxiety are moderately severe; and feelings of guilt and psychomotor retardation are the most severe. Rasch analysis assumes that symptoms are ordered in a scalar level. Hence, patients who present symptoms that are placed in the in the severe end of melancholic states (for example, feelings of guilt or psychomotor retardation) have a greater probability to suffer from the other symptoms as well. Understanding MDD through the importance of each clinical feature (i.e., signs and symptoms) is important for comprehending the biology of depression. For example, studies suggest that individual symptoms of MDD differ between genetic and etiological backgrounds, which represent a source of relevant data (30–32).

Therefore, as new biological theories regarding MDD are developed, we could expect that some melancholic features may be associated with abnormalities

proposed by those theories. One of the most studied neurobiological changes in MDD, for example, is changes in neurotrophins, which are responsible for axon targeting, neuron growth, maturation of synapses, and synaptic plasticity (33). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the best characterized neurotrophin in MDD, with several studies including meta-analyses showing lower serum and plasma levels in depressed patients than in controls (34,35). Furthermore, hippocampal BDNF seems to be decreased by stress and increased by antidepressant treatment (33,36).

However, few studies have tested the correlation between melancholic features and BDNF. Some studies, including a meta-analysis, have shown that levels of BDNF may not be correlated to MDD severity (37,38), and one large cohort study concluded that BDNF levels could not be attributed to individual depressive symptoms or symptom clusters (39). However, a limitation of these studies is that they evaluated outpatient samples, which comprised heterogeneous, non-melancholic clinical presentations of MDD. For example, some studies support the notion that some mild to moderate depressive symptoms could be physiopathologically understood as a nonspecific response to brain injury (40). This interpretation could also explain why neurobiological changes became more evident when researchers used more specific measures to identify melancholia, such as the CORE instrument (11). Hence, the objective of this study was to evaluate the association of BDNF and melancholic features in a sample of severely depressed inpatients. Our hypothesis was that by evaluating severely ill patients with MDD, we could identify more precisely whether melancholic symptoms are associated with BDNF. We believed that more severe melancholic signs or symptoms would result in a greater likelihood of decreased BDNF levels.

Methods

Study Design and Sample Selection

We conducted a cross-sectional study with a healthy control group. Depressed inpatients 18 years of age or older were recruited from the psychiatry unit of Hospital

de Clínicas de Porto Alegre in the southern of Brazil between May 2011 and October 2013. Both patients with bipolar and unipolar depression were included in the analysis since we were interested in the phenomenology of the clinical syndrome. Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a university hospital and psychiatric referral center providing general tertiary care in Brazil. Its psychiatry unit is located within the general hospital and serves patients from the public health system as well as those with health insurance plans. Both patients and controls signed a written informed consent before study entry. Comissão Científica e Comitê de ética em Pesquisa from Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study. The Approval Number is 100265.

Psychiatrists not involved in patient care made the MDD diagnosis using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (41), and symptomatology was evaluated using the HDRS-17, HAM-D6 (the melancholic HDRS-17 subscale) (23), and Clinical Global Impression (CGI) Scale. Exclusion criteria were as follows: length of hospital stay less than 7 days; drug or alcohol addiction or dependence as the main diagnosis; pregnancy or breast-feeding; acute or chronic infectious, autoimmune, neoplastic or endocrine disease; or occurrence of myocardial infarction or other major cardiovascular disorders in the last six months because of their influence on BDNF levels.

One hundred healthy blood donors were invited to participate in the study as a healthy control group. They provided a BDNF measurement after screening of their medical history and completed a physical examination and laboratory tests in a Brazilian hematology center (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Inclusion criteria for controls are described elsewhere (42,43). A psychiatrist not affiliated with the hematologic center conducted a structured interview using the MINI, and subjects were excluded if they met the diagnostic criteria for any psychiatric disorders or were using psychiatric medication at the time of the interview.

Serum BDNF Determination

The following blood procedures to determine BDNF levels were conducted for both inpatients (at the moment of hospital admission) and controls (at the time of their evaluation). Venous blood samples (10 mL) were collected by venipuncture into an anticoagulant-free vacuum tube. The samples were centrifuged at 4000 g for 10 min, and serum was collected and stored at -80°C. BDNF serum levels were measured with a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), using a commercial kit (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. Briefly, microtiter plates (96-well flat bottom) were coated for 24 h at 4°C with the samples diluted 1:100 in sample diluent. The standard curve ranged from 7.8 to 500 ng ml⁻¹ of BDNF. Plates were then washed four times with wash buffer, followed by the addition of biotinylated mouse anti-human BDNF monoclonal antibody (diluted 1:1000 in sample diluent) and then incubation for 3 h. After washing, a second incubation was made with streptavidin-horseradish peroxidase conjugate solution (diluted 1:1000) for 1 h. These procedures were performed at room temperature. After the addition of substrate and stop solution, BDNF content was determined (absorbance set at 450 nm). The standard curve demonstrates a direct relationship between optical density (OD) and BDNF concentration. In addition, intra-assay and inter-assay coefficients of variation were +3.7% (250 pg ml⁻¹) and +8.5% (250 ng ml⁻¹), respectively. All samples were subjected to a single assay, and the results are expressed in ng/mL.

Data Analysis

Patient's demographic data were described using means and standard deviations or medians and interquartile ranges, according to the Shapiro-Wilk normality test, or frequencies.

To evaluate the presence or absence of melancholic features, patients were dichotomized based on median values of each HAM-D6 melancholic item, and levels of BDNF were associated with these items through multiple linear regressions (one model for each melancholic feature), using BDNF as the dependent variable. The models were adjusted for age, sex, bipolar versus unipolar depression, use of alcohol, use of tobacco, and use of antidepressants, anti-psychotics, and

anticonvulsants. Covariates were chosen based on previous research showing that these variables should influence BDNF levels (37,39,44). Model assumptions were made through visual inspection of the residual plots as well as the Shapiro-Wilk normality test of the residuals. Assumptions were fulfilled for all regression models.

The levels of BDNF of depressed patients overall and patients who presented with each HAM-D6 melancholic feature were also compared with the levels of BDNF of the controls. We used the Shapiro-Wilk test to evaluate the normality of the distributions of BDNF between the groups. As the BDNF data did not have a Gaussian distribution, the Mann-Whitney-U test was used to compare groups. With our sample size, we estimated a power of 97% for detecting a difference between patients and controls with regard to BDNF equal to a Cohen's *d* effect size of -0.47 based on previous research that estimated this effect size (37). All data were considered statistically significant (2-tailed) at a *P* value < 0.05. Statistical analyses were performed using the SPSS® version 24.0 software package.

Results:

One hundred fifty-one patients met the inclusion and exclusion criteria and were included in the analyses. Patient demographic data are presented in Table 1. The majority of patients were Caucasian women with a mean of 3.18 previous psychiatric admissions and a median CGI score of 5 (markedly ill).

Cut point values of each melancholic feature of the HAM-D6, determined using the median value of each item, are presented in the Supporting Information. The BDNF median value among depressed patients was 44.06 ng/ml (interquartile range from 33.99 to 62.4 ng/ml). BDNF levels in the biological control group were 65.22 ng/ml, with an interquartile range from 49.87 to 76.08 ng/ml. Differences in median BDNF of depressed patients overall and patients who presented each melancholic feature compared with those of controls are presented in Table 2. All melancholic features were associated with a median BDNF level lower than that of the biological control group (*P* < 0.001).

Table 1 – Demographic Characteristics of Patients and Controls

| | Patients (n=151) |
|--|-------------------------|
| Median Age (IQR) | 43 (33 – 53) |
| Gender | |
| Male (%) | 64 (42.4) |
| Ethnicity | |
| Caucasian | 126 (83.4) |
| Non-Caucasian | 25 (16.6) |
| Marriage Status | |
| Single | 51 (33.8) |
| In a Relationship / Married | 62 (41.1) |
| Separated | 30 (19.9) |
| Widowed | 8 (5.3) |
| Median Years of Study (IQR) | 10 (6 – 11) |
| Smoking | |
| Yes (%) | 43 (28.5) |
| Stimulant use | |
| Tea (%) | 71 (47) |
| Coffee (%) | 108 (71.5) |
| Previous Psychosis | |
| Yes (%) | 56 (37.1) |
| Mean number of Previous psychiatric admissions (\pmSD) | 3.18 (\pm 4.84) |
| Previous Suicide Attempt | |
| Yes (%) | 96 (63.6) |
| Manic or Hypomanic episode in the past¹ | |
| Yes (%) | 50 (33.1) |
| Depressive Episode with Melancholic Features¹ | |
| Yes (%) | 94 (62.3) |
| Mean HDRS-17 (\pmSD) | 22.5 (6.98) |
| Median CGI (IQR) | 5 (4 – 5) |
| SSRI Use | |
| Yes (%) | 50 (33.1) |
| TCA Use | |
| Yes (%) | 12 (7.9) |
| SNRI Use | |
| Yes (%) | 5 (3.3) |
| Other Antidepressant Use | |
| Yes (%) | 6 (4) |
| Anti-Psychotic Use | |
| Yes (%) | 62 (41.1) |
| Lithium Use | |
| Yes (%) | 25 (16.6) |
| Anticonvulsant use | |
| Yes (%) | 58 (38.4) |

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; HDRS-17: Hamilton Depressive Rating Scale – 17 items; CGI: Clinical Global Impression score; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant

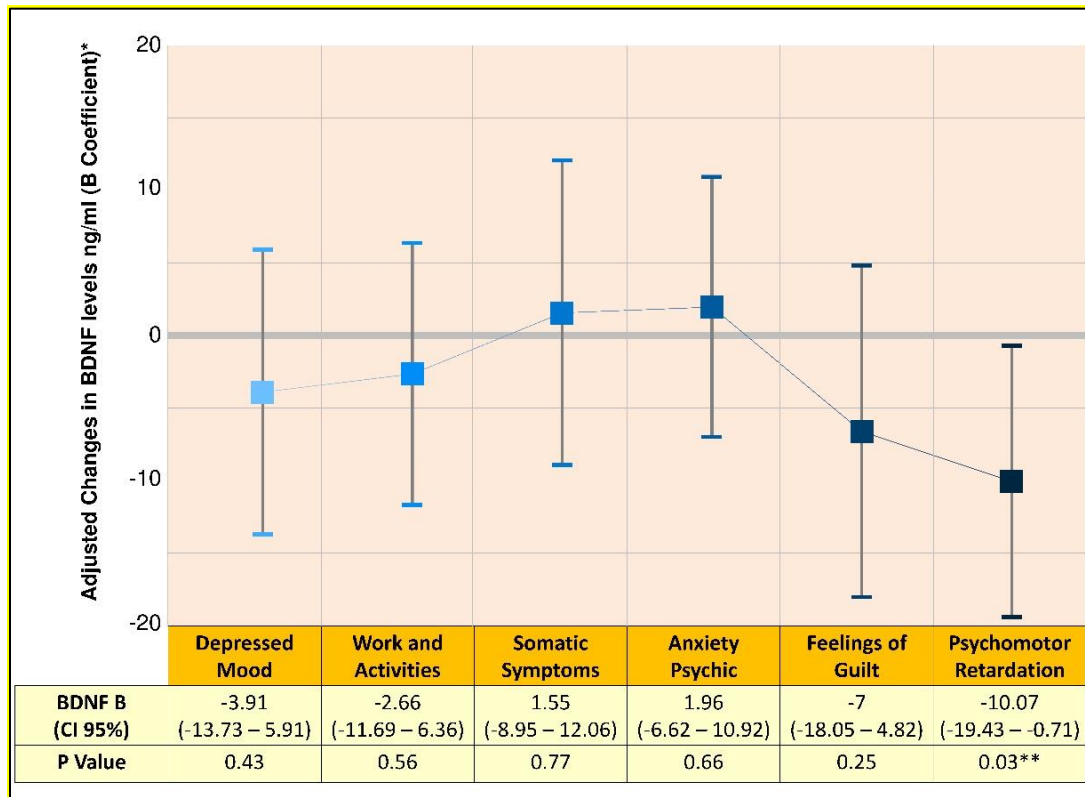
¹ Evaluated through MINI.

Table 2 – Median BDNF of Depressed Patients (Overall) and Patients Above the Median of Each Melancholic Feature Compared With Controls.

| | N | Patients' Median BDNF ng/ml (IQR) | Controls' Median BDNF ng/ml (IQR) (n=100) | P value¹ |
|--------------------------------|----------|--|--|----------------------------|
| Overall | 151 | 44.06 (33.99 – 62.4) | 65.22 | <0.001* |
| Depressed Mood | 83 | 44.26 (33.95 – 60.87) | (49.87 – 76.08) | <0.001* |
| Work and Activities | 104 | 44.02 (34.02 – 58.94) | | <0.001* |
| Somatic Symptoms | 45 | 43.21 (33.95 – 63.59) | | <0.001* |
| Psychic Anxiety | 64 | 44.14 (33.94 – 63.4) | | <0.001* |
| Feelings of Guilt | 89 | 44.43 (35.27 – 56.48) | | <0.001* |
| Psychomotor Retardation | 53 | 42.78 (32.28 – 63.4) | | <0.001* |

Changes in BDNF levels according to the presence of each melancholic sign or symptom (B coefficients from the linear regression models and its respective confidence intervals) are presented in Figure 1. BDNF tended to get higher with increasing severity of the signs and symptoms; however, depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, and guilt feelings did not reach statistical significance in their models. However, the presence of psychomotor retardation was associated with a BDNF reduction of -10.07 ng/ml (CI 95%=-19.43 – -0.71; P=0.03).

Figure 1 – Adjusted Changes in BDNF (B Coefficient) of Each Melancholic Feature Measured by HAM-D6 ordered by severity



Abbreviations: BDNF: Brain-derived Neurotrophic Factor; CI: Confidence Interval.

Notes: *Adjusted for age, sex, bipolar versus unipolar depression, use of alcohol, tobacco, antidepressants, anti-psychotics, and anticonvulsants; ** P Value <0.05.

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to assess BDNF levels according to each clinical feature in a sample of severely depressed inpatients. The main finding of this study was that severely depressed inpatients who presented the most severe melancholic feature, psychomotor retardation, demonstrated a significant reduction in BDNF in the blood. In contrast, less severe melancholic features did not influence patient’s BDNF levels. Furthermore, although patients with all melancholic features had lower BDNF levels than healthy controls, patients with psychomotor retardation had the lowest levels. These findings are highly consistent with the literature and the current theories regarding melancholia (45).

The primacy of the effect of psychomotor retardation on melancholia is supported by some evidence that this clinical sign is specific to this type of depression and may reflect its underlying pathophysiology (10,46,47). The CORE instrument, developed by Parker et al, assumes that melancholia has a “core” feature, psychomotor disturbance. This instrument has been shown to be superior to other diagnostic systems according to patients’ clinical presentation, and it suggests that we may be able to identify discrete groups of depressed patients according to their depression-related neurobiology (11,45).

An alternative or complementary interpretation of our data is that different signs and symptoms of major depression (and melancholia) are a result of different mechanisms in the brain. For example, some evidence supports the existence among depressed patients of an increase in functioning of the ventral circuit of the right brain hemisphere, which is associated with increased punishment, anxiety and guilt rumination (36,48). On the other hand, decreased functioning in the dorsolateral left hemisphere could be responsible for psychomotor retardation, apathy and concentration problems (36). Changes in BDNF, as well, are not uniform in the brain. Areas that are diminished in depressed patients, such as the hippocampus and prefrontal cortex, are correlated with decreased BDNF (33). However, areas such as the nucleus accumbens and the amygdala may have enhanced expression of BDNF among depressed patients (33). Data from animal studies show that decreased performance in a forced swimming test among “depressed” rats was accompanied by a reduction in BDNF levels in the hippocampus (49). However, we should note that the presence of psychomotor retardation (the most severe clinical sign of depression) is not an accidental finding in the depression construct; indeed, according to Rasch analysis, patients who present this sign are the most probable to suffer from the other symptoms too.

The melancholic features depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, and feelings of guilt were not statistically significant predictors of changes in BDNF levels, although patients who presented with these clinical symptoms had lower BDNF levels than did healthy controls. Bus et al. recently demonstrated in a large cohort study that no changes in BDNF could be attributed to individual depression symptoms (39). Nevertheless, the inclusion of outpatients and remitters may have hampered those results. We believe that a

sample of severely depressed patients, even if it is smaller, is more reliable for finding a neurobiological substrate. Moreover, it is noteworthy that the non-significant adjusted changes in BDNF tended to increase in tandem with the severity of the melancholic feature, and a significant reduction in BDNF was found only in psychomotor retardation. We wondered if these non-significant results could be a matter of sample power and whether BDNF might increase in an attempt of adaptation to depression response. However, our study was not designed to address this question.

Our study has some limitations. First, although melancholic depression is often severe, not all severe depression is necessarily melancholic. Hence, it is probable that many patients included in our study did not suffer from the melancholic subtype of depression. However, as no classificatory system specific for detecting melancholia is available, we believe that by recruiting severely depressed inpatients, we were able to find more melancholic features than we would have in other settings, even as proposed by the DSM 5 (3). Furthermore, the inclusion of potential non-melancholic patients in our sample worked against our hypothesis that we could find BDNF changes according to the presence of each melancholic feature. Therefore, by using this strategy, we may have created a conservative bias against our hypothesis. Another limitation is that as a preliminary study, these data need to be replicated in other larger samples to confirm our findings.

In short, we were able to demonstrate that psychomotor retardation is negatively associated with levels of BDNF in a sample of depressed inpatients. This finding corroborates our understanding of the underlying pathobiology of depression and if replicated, could help the development of new classificatory systems, such as the Research Domain Criteria (RDoC) (50,51). The RDoC is a strategic plan supported by the National Institutes of Mental Health (NIMH) that proposes “new ways of classifying mental disorders, based on behavioral dimensions and neurobiological measures” (51). We believe that supported by previous evidence and our present findings, psychomotor retardation is a clinical feature that correlates with neurobiological changes and therefore could be included in the RDoC Negative Valence Systems Domain. Moreover, the integration of biological markers and clinical features may be useful for discovering targets of future treatments.

Supporting Information

This supplementary figure show the cut points of each melancholic feature measured by the 6 items of the Hamilton Depression Rating Scale, used in the linear regression models. Items were dichotomized according to their median value, and the presence of each melancholic feature were considered if patient scored higher than the cut points.

Hamilton Depression Rating Scale – 6 items (Melancholic Subscale)

1. Depressed Mood

- 0. Absent
 - 1. These feeling states indicated only on questioning (n=4)
 - 2. These feeling states spontaneously reported verbally (n=30)
 - 3. Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep. (n=34)
 - 4. Patient reports virtually only these feeling states in his-her spontaneous verbal and non-verbal communication (n=57)
- CUT POINT

2. Feelings of Guilt

- 0. Absent (n=34)
 - 1. Self reproach, feels he/she has let people down (n=28)
 - 2. Ideas of Guilt or rumination over past errors or sinful deeds. (n=61)
 - 3. Present illness is a punishment. Delusions of Guilt. (n=22)
 - 4. Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations. (n=6)
- CUT POINT

3. Work and Activities

- 0. No difficulty. (n=10)
 - 1. Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies. (n=8)
 - 2. Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities). (n=29)
 - 3. Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores. (n=40)
 - 4. Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted. (n=64)
- CUT POINT

4. Retardation

- 0. Normal speech and thought. (n=45)
 - 1. Slight retardation during the interview. (n=53)
 - 2. Obvious retardation during the interview. (n=48)
 - 3. Interview difficult. (n=4)
 - 4. Complete stupor. (n=1)
- CUT POINT

5. Anxiety Psychic

- 0. No difficulty. (n=24)
 - 1. Subjective tension and irritability. (n=63)
 - 2. Worrying about minor matters. (n=44)
 - 3. Apprehensive attitude apparent in face or speech. (n=14)
 - 4. Fears expressed without questioning (n=6)
- CUT POINT

6. General Somatic Symptoms

- 0. None. (n=35)
 - 1. Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability. (n=71)
 - 2. Any clear-cut symptom rates 2. (n=45)
- CUT POINT

References:

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005;62(6):593–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939837>
2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013;10(11).
3. Am. Psychiatry Assoc. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition [Internet]. American Psychiatric Publishing, Inc; 2013 [cited 2014 Aug 1]. 991 p. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org//book.aspx?doi=10.1176/appi.books.9780890425596.893619>
4. Ostergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Apr 25];124(6):495–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21838736>
5. Kendler KS. The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug;173(8):771–80. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2016.15121509>
6. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Feb 9];6:155–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716032>
7. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(SUPPL. 433):5–13.
8. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(SUPPL. 433):14–20.

9. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Apr 25];139(2):126–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885128>
10. Parker G. Defining melancholia: The primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(SUPPL. 433):21–30.
11. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, et al. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014;10:1523–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4149384&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Cowen PJ, Sharp T, Lau JYF, editors. *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 14). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-35425-0>
13. Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, Berrios G, et al. Issues for DSM-5: Whither Melancholia? The Case for Its Classification as a Distinct Mood Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Jul;167(7):745–7. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2010.09101525>
14. Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 2008 Jan;105(1–3):1–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032707002157>
15. Maj M. When does depression become a mental disorder? *Br J Psychiatry*. 2011;199(2):85–6.
16. Kraepelin E, Defendorf A. *Translated Psychiatry: a short textbook for students and physicians*. First. The Macmillan Company, editor. New York: Norwood Press [First (partial) English translation of *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6th ed. 2 vols. 1899]; 1902.
17. Berrios G, Porter R. *A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders*. New York: New York University Press; 1995.

18. Berrios GE. Affective disorders in old age: a conceptual history. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1991;6:337–46. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362220408%5Cnhttp://www.sanp.ch/pdf/2011/2011-05/2011-05-046.PDF%5Cnhttp://sfxprd.tau.ac.ii:3410/sfxlc141?sid=EMBASE&issn=02587661&id=doi:&atitle=Affective+disorders+in+old+age&stitle=S>
19. Primo L, Alves DC. Debate on “ Defining melancholia : A core mood disorder .” 2017;(August):1–2.
20. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: From sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(2):94–105.
21. Bech P, Allerup P, Gram LF, Reisby N, Rosenberg R, Jacobsen O, et al. The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1981 Mar;63(3):290–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1981.tb00676.x>
22. Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative Rating of Depressive States. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1975 Mar;51(3):161–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1975.tb00002.x>
23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1960 Feb 1 [cited 2014 Feb 13];23(1):56–63. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.23.1.56>
24. Ostergaard SD, Bech P, Trivedi MH, Wisniewski SR, Rush a J, Fava M. 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* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 29];163:18–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836083>
25. Bech P. *Clinical Psychometrics* [Internet]. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118511800>
26. Østergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia

subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Nov 7 [cited 2015 Apr 25];1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487682>

27. Timmerby N, Andersen JH, Søndergaard S, Østergaard SD, Bech P. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). *Psychother Psychosom* [Internet]. 2017;86(3):141–9. Available from: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000457131>

28. Boessen R, Groenwold RHH, Knol MJ, Grobbee DE, Roes KCB. Comparing HAMD(17) and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2014 Nov 20];145(3):363–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959683>

29. Primo de Carvalho Alves L, Pio de Almeida Fleck M, Boni A, Sica da Rocha N. The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale Covering the Continuum of Depressive Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(1):e0170000. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0170000>

30. Fried EI, Nesse RM, Guille C, Sen S. The differential influence of life stress on individual symptoms of depression. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2015 Jun;131(6):465–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12395>

31. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2013;70(6):599–607. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3800168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

32. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Oct;40(10):1679–90. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291709992157

33. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2012;64(2):238–58. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3310485&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

34. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):763–73.
35. Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, De Souza LH, Remy L, Ceresér KMM, et al. Measurement methods of bdnf levels in major depression: A qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatr Q*. 2013;84(4):485–97.
36. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013 Dec;37(10):2331–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
37. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* [Internet]. 2014 Jul 20;19(7):791–800. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2013.105>
38. Caldieraro MA, Vares EA, Souza LH, Spanemberg L, Guerra TA, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Illness severity and biomarkers in depression: Using a unidimensional rating scale to examine BDNF. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2017 May;75:46–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.02.014>
39. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BWJH, Buitelaar JK, Prickaerts J, Elzinga BM, et al. Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Sep 13;15(7):561–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219804>
40. Strakowski SM, Adler CM, Delbello MP. Is Depression simply a nonspecific response to brain injury? *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(9).
41. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998. p. 22–33.

42. Nuernberg GL, Aguiar B, Bristot G, Fleck MP, Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6(12):e985. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959329><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5290335><http://www.nature.com/doi/10.1038/tp.2016.227>
43. Freire TFV, Rocha NS da, Fleck MP de A. Combining ECT with pharmacological treatment of depressed inpatients in a naturalistic study is not associated with serum BDNF level increase. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 May;76:30–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395616300139>
44. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2011 Feb;36(2):228–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.013>
45. Raskin A. Melancholia: A Disorder of Movement and Mood [Internet]. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, editors. Vol. 185, *The Journal of Nervous & Mental Disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. 651 p. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-199710000-00016>
46. Parker G, Bassett D, Outhred T, Morris G, Hamilton A, Das P, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 May;19(3):235–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12501>
47. Parker G, McCraw S, Blanch B, Hadzi-Pavlovic D, Synnott H, Rees A-M. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Jan;144(3):199–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.042>
48. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2011 Jul 6;12(8):467–77. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn3027>

49. Gersner R, Gal R, Levit O, Moshe H, Zangen A. Inherited behaviors, BDNF expression and response to treatment in a novel multifactorial rat model for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014 Jun 11 [cited 2014 Nov 17];17(6):945–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24513109>
50. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];11(1):126. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3653747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Woody ML, Gibb BE. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Curr Opin Psychol*. 2015;

6.5 ARTIGO 5 – ORIGINAL RESEARCH

Different patterns of cytokine levels are present along the severity of melancholia among depressed inpatients

Status: A ser submetido para a revista Bipolar Disorders

Different patterns of cytokine levels are present along the severity of melancholia among depressed inpatients

Lucas Primo de Carvalho Alves, MD^{1,2,3}; Neusa Sica da Rocha, PhD^{1,2,3}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Corresponding author:

Lucas Primo de Carvalho Alves

Address: 2350, Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

T.: +55 51 9953 3348

E-mail: lucaspcalves@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Six melancholic features (MFs) of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6) represent the construct of melancholia along a continuum of severity (from least to most severe: depressed mood, work and activities, somatic symptoms, psychic anxiety, guilty feelings, psychomotor retardation). We aimed to evaluate the association between these MFs and inflammatory cytokines (IC) in the blood.

METHODS:

Each IC (INF- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17) was associated with the HAM-D6 MFs of 139 severely depressed inpatients, using multiple linear regressions adjusted for covariates. Levels were compared to those of 100 healthy controls.

RESULTS:

Work and activity problems were associated with lower levels of TNF- α ($\beta = -0.18$; $P = 0.04$) and higher levels of IL-10 ($\beta = 0.2$; $P = 0.03$). Depressed mood: higher IL-4 levels ($\beta = 0.23$; $P = 0.02$). Psychomotor retardation: higher IL-6 levels ($\beta = 0.21$; $P = 0.02$). Depressed patients' TNF- α , INF- γ , and IL-4 levels were not significantly different from controls. Depressed patients' IL-2, IL-6, IL-10, and IL-17 levels were higher than those of controls ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS:

Less severe MFs (depressed mood and work and activity), were associated with an anti-inflammatory pattern (higher IL-4 and IL-10 and lower TNF- α levels). The presence of the most severe MF, psychomotor retardation, was associated with a higher pro-inflammatory response (higher IL-6).

Keywords: Major Depressive Disorder; Melancholia; Inflammation; Cytokines; Psychomotor Performance.

INTRODUCTION:

Major depressive disorder (MDD) is one of the leading causes of disability and among the most prevalent psychiatric disorders worldwide ^{1,2}. Several clinical trials, such as the STAR*D trial, showed that about one-third of MDD patients did not achieve remission after multiple trials with different antidepressants; additionally, most antidepressant drugs act, at least in part, by increasing monoaminergic transmission³. Hence, in the search for novel therapeutic targets to treat MDD, there is growing interest on the role of inflammation and the immune system in MDD pathogenesis ^{4,5}.

There is significant pre-clinical and clinical evidence that the immune system contributes to the pathological expression of MDD. It has been consistently shown that higher levels of pro- and anti-inflammatory cytokines are associated with MDD ^{3,6-10}. Other evidence supports the idea that depressive symptoms can be induced by pro-inflammatory cytokines, e.g., the interferon treatment among patients affected by the hepatitis C virus ¹¹. Furthermore, inflammatory somatic disorders, such as psoriasis, inflammatory bowel disease, and rheumatoid arthritis, are highly comorbid with MDD, and recent large randomized trials revealed that treatments that targeted inflammatory cytokines were associated with greater reductions in depressive symptoms than other treatments ^{12,13}. A recent meta-analysis of randomized clinical trials showed that anti-cytokine treatment was superior to placebo for depressive symptoms among patients with chronic inflammatory conditions ¹⁴. Finally, it has been proposed that the relationship between MDD and the immune system can be attributed to the hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as a result of anomalous feedback inhibition from endogenous glucocorticoids ¹⁵.

Most studies that evaluated pro- and anti-inflammatory cytokines focused on comparing their levels between patients and controls, not testing which MDD signs and symptoms were implicated in the immune dysregulation ¹⁶. Nevertheless, a growing body of evidence suggests that the individual DSM-5 criteria for MDD have different risk factors and genetic backgrounds ¹⁷⁻¹⁹. In addition, although the melancholic features of depression are associated with genetic and biological determinants and abnormalities in the HPA axis ²⁰⁻²², few studies have evaluated changes in inflammatory cytokines among patients with those signs and symptoms ^{23,24}. Also, those studies were restricted to small sample sizes, and, as far as we

know, no study aimed to test specifically which melancholic features were associated with higher or lower cytokine levels. One study, though, aimed to test the association between the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) and the Beck Depression Inventory (BDI-II) with some interleukins (ILs), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interferon gamma (IFN- γ) in a sample of 30 in- and out-patients and found that a somatic-affective factor of BDI-II (loss of pleasure, interest, energy, or interest in sex; agitation; indecisiveness; changes in sleeping pattern or appetite; irritability; concentration difficulty; fatigue) were negatively associated with all the cytokines that were tested ¹⁶.

Regarding the clinical evaluation of melancholic depression, the specifiers of melancholia seem too non-specific in the DSM-5. These identifiers do not enable practitioners to evaluate distinct depression subtypes ²⁵; even the DSM-5 criteria for MDD can result in 1,482 different presentations of the same syndrome ²⁶. In contrast, six items of the HDRS-17, which we will now call the HAM-D6, were proposed to measure the melancholic features that were traditionally correlated with biological substrates ²⁷⁻³⁰. The six items of the HAM-D6 are depressed mood, feelings of guilt, impairment of work and activities, psychomotor retardation, general somatic symptoms, and psychic anxiety ³⁰. A recent systematic review showed that the HAM-D6 is superior to the HDRS-17 in detecting symptomatic changes of depression after biological treatments ³¹. Furthermore, we could show, through item response theory, that these 6 items could represent a homogeneous construct (i.e., melancholic depression) and that these features could be ordered by their severity ³². We showed that depressed mood and impaired work and activities are the least severe melancholic symptoms, followed by somatic symptoms and psychic anxiety in the middle and guilt feelings and psychomotor retardation at the top. A previous study also showed that the most severe feature of the HAM-D6, psychomotor retardation, is associated with lower BDNF levels ³³.

Aims of the Study:

The objective of this study was to evaluate the association between melancholic features, measured through the melancholic subscale of the Hamilton Depression

Rating Scale (6 items), and cytokine levels, more specifically, TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17. Our primary hypothesis was that higher levels of the pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, and IL-17) and lower levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) would be associated with the more severe features of melancholia.

MATERIAL AND METHODS:

We conducted a cross-sectional study with a healthy control group. Inpatients were recruited from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, located in southern Brazil, between May 2011 and October 2013. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre is a university-associated general tertiary care hospital and is a psychiatry referral center in its region of Brazil. Its psychiatry unit is located within the general hospital and serves patients from the public health system as well as those with health insurance plans.

For this study, the included patients were inpatients ≥ 18 years of age who were diagnosed with MDD by the DSM-IV criteria using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) on the day of the admission 34. Structured interviews were performed by one member of a team of psychiatrists who were not involved in the patients' care. Both patients with unipolar depression and patients in the depressive state of bipolar disorder were included in the analysis. We excluded patients with: hospital stays < 7 days; drug or alcohol addiction or dependence as the main diagnosis; pregnancy or breast feeding; acute or chronic infectious, autoimmune, neoplastic, or endocrine disease; or the occurrence of myocardial infarction or other major cardiovascular disorders in the last 6 months.

After the diagnosis of MDD, the symptomatology of MDD was evaluated through the HDRS-17 35, HAM-D6 (melancholic subscale of HDRS-17), and clinical global impression (CGI) scale. Also, we collected venous blood samples (10 ml) by venipuncture into an anti-coagulant-free tube. The samples were centrifuged at 4000 g for 10 min and serum was collected and stored at -80°C . Serum cytokine concentrations were determined by flow cytometry using the BD™ cytometric bead array Th1/Th2/Th17 Human Cytokine Kit (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). This kit allows the discrimination of the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10

and the pro-inflammatory cytokines, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , and IL-17. We used a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences) for sample processing and data analyses. The results were generated in graphical and tabular formats using the FCAP Array™ cytometric bead array analysis software (BD Biosciences).

One hundred healthy blood donors were invited to participate as a healthy control group. A psychiatrist not affiliated with the hematologic center conducted the same structured interviews using MINI and, if the subjects met the diagnostic criteria for any psychiatric disorder, they were excluded from the study. Controls were also excluded if they were using any psychiatric medications at the time of the interview. Inflammatory marker measurements were conducted after screening the participants' medical histories, physical examinations, and laboratory tests in the Brazilian hematologic center of the Federal University of Rio Grande do Sul.

Both patients and controls signed a written informed consent form before entering the study. The Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study (Approval Number 10-0265).

Statistical analyses were performed using the SPSS® version 24.0 software package (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Patients' demographic data are described using means and standard deviations (for normal data), medians and interquartile ranges (IQR) (for non-normal data), or frequencies. The normality of the data was assessed via the Shapiro-Wilk normality test. Levels of inflammatory cytokines were correlated to each melancholic feature of the HAM-D6 using multiple linear regression models (one model for each melancholic feature), which were adjusted for the following: sex; age; current use of antidepressants, anti-psychotics, anticonvulsants, or lithium; and bipolar vs. unipolar depression. Cytokine values were normalized using a logarithmic transformation and outliers were excluded. We checked the assumptions of the regression models by the visual inspection of the residual plots and Shapiro-Wilk normality tests of the residuals. We excluded one outlier at a time until the normality assumption of the residuals was fulfilled. The number of outliers excluded from the analyses ranged from 0 to 5 patients for each model.

The levels of the patients' inflammatory cytokines were compared to those of the controls. As the variables did not fulfill the normality assumptions, we compared the groups using the Mann-Whitney U test. All data were considered significant (two-tailed) at $P < 0.05$.

RESULTS:

One-hundred and thirty-nine MDD inpatients were included in the analysis. The patients' demographic data are presented in Table 1. Most of the patients were women with at least one previous psychiatric hospitalization and at least one previous suicide attempt. Most patients had a baseline CGI of 5 or more (markedly ill) and a mean HDRS-17 score of 22.57 (± 6.74).

The patients' and controls' inflammatory cytokines levels are shown in Table 2. The levels of TNF- α , IFN- γ , and IL-4 among patients were not statistically significantly different from those of controls; however, the levels of IL-2, IL-6, IL-10, and IL-17 were higher among patients than controls.

The patients' and controls' inflammatory cytokines levels are shown in Table 2. The levels of TNF- α , IFN- γ , and IL-4 among patients were not statistically significantly different from those of controls; however, the levels of IL-2, IL-6, IL-10, and IL-17 were higher among patients than controls.

Table 1 – Patient demographic characteristics

| | Patients (n = 139) |
|--|---------------------------|
| Age, median (IQR) | 43 (33 – 55) |
| Gender | |
| Female, n (%) | 81 (58.3) |
| Ethnicity | |
| Caucasian, n (%) | 115 (82.7) |
| Non-Caucasian, n (%) | 24 (17.3) |
| Marriage Status, n (%) | |
| Single | 45 (32.4) |
| In a relationship/married | 59 (42.4) |
| Separated | 27 (19.4) |
| Widowed | 8 (5.8) |
| Years of Study, median (IQR) | 10 (6 – 11) |
| Smoking, n (%) | 42 (30.2) |
| Use of Alcohol, n (%) | 21 (15.1) |
| Number of Previous Psychiatric Admissions, median (IQR) | 1 (0 – 3.25) |
| Reported Previous Suicide Attempts, n (%) | 90 (64.7) |
| Past Manic or Hypomanic Episode, n (%) | 48 (34.5) |
| HDRS-17, mean (\pmSD) | 22.57 (\pm 6.74) |
| CGI, median (IQR) | 5 (4 – 5) |
| Antidepressant Use, n (%) | 53 (38.8) |
| Anti-psychotic Use, n (%) | 53 (38.1) |
| Anticonvulsant Use, n (%) | 22 (15.8) |
| Lithium Use, n (%) | 23 (16.5) |

Table 2 – Comparison of inflammatory cytokines between patients and controls

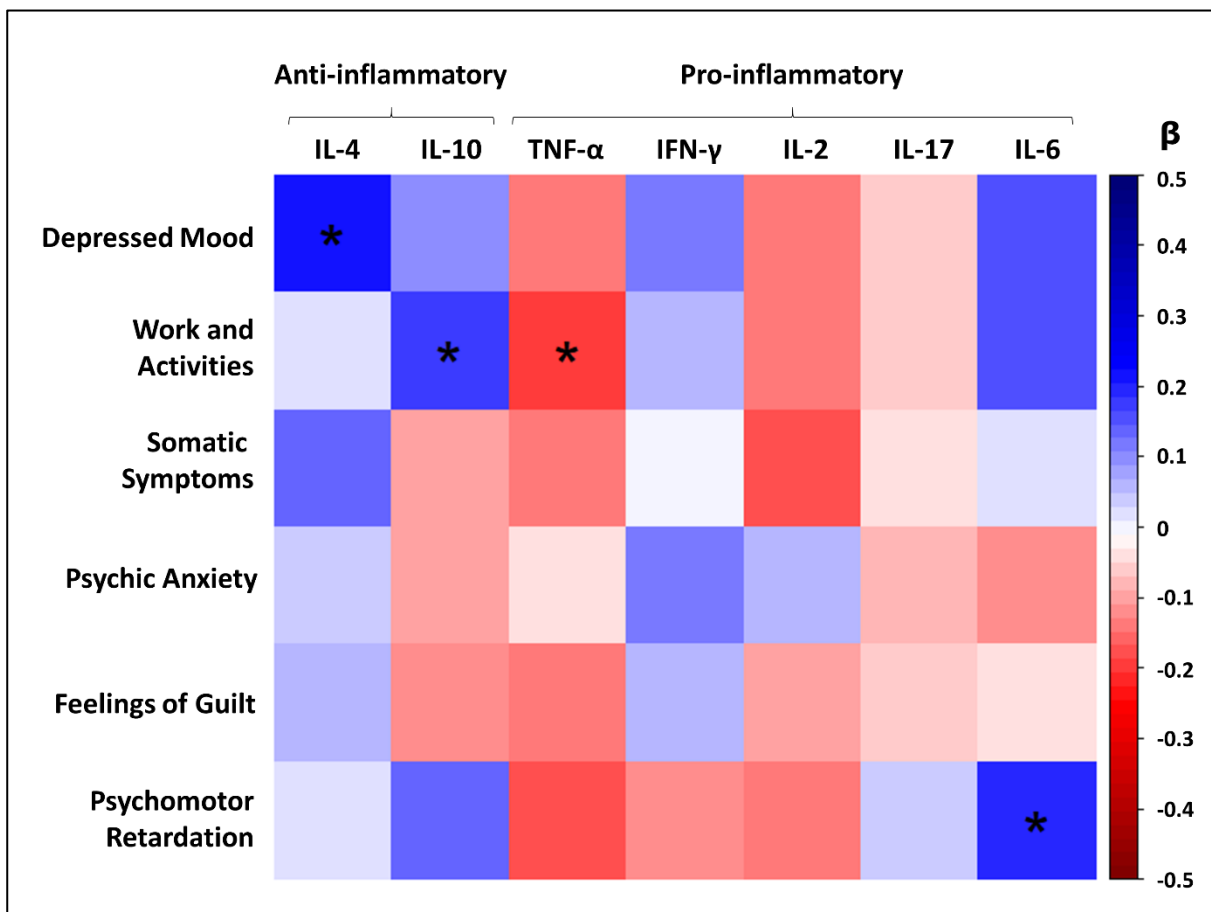
| | Patients (n = 139) | Controls (n = 100) | P-value |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| TNF-α [pg/mL], median (IQR) | 1.91 (1.47 – 2.30) | 1.8 (1.4 – 2.15) | 0.15 |
| IFN-γ [pg/mL], median (IQR) | 1.41 (1.1 – 1.77) | 1.52 (1.17 – 1.79) | 0.22 |
| IL-2 [pg/mL], median (IQR) | 1.03 (0.84 – 1.25) | 0.81 (0.67 – 1) | < 0.001* |
| IL-4 [pg/mL], median (IQR) | 0.51 (0.4 – 0.68) | 0.48 (0.37 – 0.59) | 0.09 |
| IL-6 [pg/mL], median (IQR) | 2.73 (1.34 – 6.18) | 0.69 (0.48 – 1.19) | < 0.001* |
| IL-10 [pg/mL], median (IQR) | 0.89 (0.67 – 1.16) | 0.52 (0.42 – 0.7) | < 0.001* |
| IL-17 [pg/mL], median (IQR) | 54.28 (35.89 – 71.56) | 26.93 (20.7 – 45.34) | < 0.001* |

* P < 0.05 in the Mann-Whitney U test.

Figure 1 shows the correlations between the inflammatory cytokines and each melancholic feature of depression. Depressed mood was positively associated with

IL-4 levels ($\beta=0.23$; $P = 0.02$). Patients who presented with work and activity problems had lower levels of TNF- α ($\beta= -0.18$; $P = 0.04$) and higher levels of IL-10 ($\beta= 0.2$; $P = 0.03$). The presence of psychomotor retardation was positively associated with IL-6 ($\beta= 0.21$; $P = 0.02$). The other features of melancholic depression had no statistically significant associations with the inflammatory cytokines.

Figure 1 – Correlations between inflammatory cytokines and melancholic features of depression.



Blue squares represent positive correlations (i.e. the higher the score in the HAM-D₆ item, the higher the serum cytokine level). Red squares represent negative correlations (i.e. the higher the score in the HAM-D₆ item, the lower the serum cytokine level). Legends: * $P < 0.05$; IL = Interleukin; TNF = Tumor Necrosis Factor; IFN = Interferon.

DISCUSSION:

To our knowledge, this is the first study that aims to evaluate the association between the melancholic features of depression and inflammatory cytokines in a sample of severely depressed inpatients. Previously, we have shown that the melancholic features measured by the HAM-D6 are a homogeneous group of signs and symptoms and that they can be ordered by their severity^{32,36}. In the present study, the main finding was that less severe melancholic symptoms (depressed mood and impaired work and activities) were associated with an anti-inflammatory response (higher levels of IL-4 and IL-10 and lower levels of TNF- α). In contrast, the most severe melancholic feature, psychomotor retardation, was associated a pro-inflammatory profile, i.e., higher levels of IL-6.

The finding that depressed mood and impaired work and activities were positively associated with IL-4 and IL-10 and lower levels of TNF- α suggests that an anti-inflammatory response is present in the neurobiology of MDD, but only for the less severe melancholic symptoms. This can be explained by the theory that there is an imbalance between the cytokines produced by Th1 lymphocytes (INF- γ , TNF, IL-2) – pro-inflammatory – and Th2 lymphocytes (IL-4, IL-10) – anti-inflammatory – among patients with MDD³⁷. These changes, in which there is a preponderance of Th2 over Th1, could be also mediated by elevated cortisol levels in the initial phases of MDD³⁸. Therefore, one possible explanation for our findings is that there is an anti-inflammatory response in the early stages of MDD (perhaps mediated through high cortisol levels due to stress), but that it becomes a high pro-inflammatory response among patients in the most severe stages (i.e., those who present with psychomotor retardation).

Also, we found that psychomotor retardation was associated with higher levels of IL-6. Firstly, there is robust evidence that this clinical sign is a specific feature of melancholia and may reflect its underlying pathophysiology^{39–41}. Further, recent studies showed that the presence of psychomotor retardation is associated with lower levels of BDNF³³ and that higher levels of inflammatory cytokines (such as IL-6 and IL-10) are associated with decreased psychomotor speed⁴². Regarding IL-6, it is the most consistently elevated interleukin in MDD; IL-6 levels among MDD patients

are higher than those of controls ^{3,9,10}. In addition, there is evidence that associates higher levels of IL-6 and the severity of depressive symptoms among patients with MDD with melancholic features ²⁴. IL-6 typically acts together with TNF- α and is usually secreted by T cells and macrophages ⁴. Also, IL-6 seems to induce the repression of BDNF, implicating IL-6 in the development of MDD ⁴³. Thus, our findings corroborate the literature in that psychomotor retardation may be a clinical feature that represents an underlying neurobiological mechanism in the pathogenesis and maintenance of MDD⁴⁴.

Our study has some limitations. First, all severely depressed inpatients were included in the analysis, without any specific criteria for selecting the melancholic subtype of depression. This decision was made based on the rationale that, although not all severe depression is necessarily melancholic, we could find more melancholic features in a sample of depressed inpatients than in other settings, even as proposed by the DSM-5 ⁴⁵. Further, there is no highly specific classification system for detecting melancholia. However, by using this strategy, we may have created a conservative bias against our hypothesis. Therefore, the inclusion of non-melancholic patients in the analysis could decrease the strength of the association between our variables and explain the small magnitude of the effect found in our study.

Secondly, we decided not to use any specific correction for multiple comparisons in the statistical analysis. This is consistent with the rationale that the emphasis on null hypothesis significance testing may harm the reproducibility of the findings and does not incorporate prior information from the literature, as Bayesian analysis does ⁴⁶. Since this is a novel and preliminary study that evaluated several inflammatory markers among 6 melancholic features, we decided to keep the crude p-values, which would be replicated later in other samples. We suggest that further studies may incorporate our findings when reproducing the results and may compute the estimative effects more precisely. However, the possibility of alpha error among some of the associations between the IM and the melancholic features cannot be ruled out.

In short, we demonstrated that there are different inflammatory patterns among the different melancholic features of MDD. This finding helps to further elucidate the pathophysiology of MDD, indicating that there is a trend toward an anti-inflammatory response among less severe symptoms (depressed mood) and a high

inflammatory response in the most severe clinical feature (psychomotor retardation). We believe that, supported by previous evidence and our present findings, these findings could help practitioners to integrate biological markers and clinical features in the search for novel therapeutic agents to treat MDD.

REFERENCES:

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013;10(11). doi:10.1371/journal.pmed.1001547
3. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
4. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):27-36. doi:10.1016/j.psychres.2015.06.009
5. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Publ Gr*. 2016;16. doi:10.1038/nri.2015.5
6. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2016;18(2):89-101. doi:10.1111/bdi.12373
7. Martínez-Cengotitabengoa M, Carrascón L, O'Brien J, et al. Peripheral Inflammatory Parameters in Late-Life Depression: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2022. doi:10.3390/ijms17122022
8. Byrne ML, Whittle S, Allen NB. The Role of Brain Structure and Function in the Association between Inflammation and Depressive Symptoms: A Systematic Review. *Psychosom Med*. 2016;78(4):389-400. doi:10.1097/PSY.0000000000000311
9. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013;150(3):736-744. doi:10.1016/j.jad.2013.06.004

10. Hiles S a., Baker AL, de Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun.* 2012;26(7):1180-1188. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.001
11. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(4):S1461145702003103. doi:10.1017/S1461145702003103
12. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* July 2018. doi:10.1111/jdv.15012
13. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):70-80. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.051
14. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):335-343. doi:10.1038/mp.2016.167
15. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10):2331-2371. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
16. Schmidt FM, Schröder T, Kirkby KC, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Res.* 2016;239:85-91. doi:10.1016/j.psychres.2016.02.052
17. Fried EI, Nesse RM, Zivin K, Guille C, Sen S. Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychol Med.* 2014;44(10):2067-2076. doi:10.1017/S0033291713002900
18. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med.* 2010;40(10):1679-1690. doi:10.1017/S0033291709992157

19. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA psychiatry*. 2013;70(6):599-607. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.751
20. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord*. 2012;139(2):126-140. doi:10.1016/j.jad.2011.07.015
21. Fink M, Taylor MA. Resurrecting melancholia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(s433):14-20. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00958.x
22. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(SUPPL. 433):5-13. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00957.x
23. Rudolf S, Greggersen W, Kahl KG, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. 2014;217(1-2):34-38. doi:10.1016/j.psychres.2014.02.016
24. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res*. 2012;198(1):74-80. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.007
25. Parker G, Fink M, Shorter E, et al. Issues for DSM-5: Whither Melancholia? The Case for Its Classification as a Distinct Mood Disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):745-747. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101525
26. Ostergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(6):495-496. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x
27. Østergaard SD. Do not blame the SSRIs: blame the Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;(1):1-3. doi:10.1017/neu.2017.6
28. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Debate on "Defining melancholia: A core mood disorder." *Bipolar Disord*. 2017;19(7):522-523. doi:10.1111/bdi.12558
29. Østergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia

subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord.* November 2014;1-4. doi:10.1016/j.jad.2014.10.047

30. Bech P, Allerup P, Gram LF, et al. The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand.* 1981;63(3):290-299. doi:10.1111/j.1600-0447.1981.tb00676.x

31. Timmerby N, Andersen JH, Søndergaard S, Østergaard SD, Bech P. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). *Psychother Psychosom.* 2017;86(3):141-149. doi:10.1159/000457131

32. Primo de Carvalho Alves L, Pio de Almeida Fleck M, Boni A, Sica da Rocha N. The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale Covering the Continuum of Depressive Syndrome. Vrana KE, ed. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170000. doi:10.1371/journal.pone.0170000

33. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Lower levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients. *Bipolar Disord.* 2018;(January):1-7. doi:10.1111/bdi.12636

34. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *Journal of Clinical Psychiatry.* Vol 59. ; 1998:22-33. doi:10.1016/S0924-9338(99)80239-9

35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-63. doi:10.1136/jnnp.23.1.56

36. Bech P. *Clinical Psychometrics.* Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi:10.1002/9781118511800

37. Berger A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ.* 2000;321(7258):424-424. doi:10.1136/bmj.321.7258.424

38. PAVON L, SANDOVALLOPEZ G, EUGENIAHERNANDEZ M, et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J Neuroimmunol.* 2006;172(1-2):156-165. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.08.014

39. Parker G, Bassett D, Outhred T, et al. Defining melancholia: A core mood disorder. *Bipolar Disord.* 2017;19(3):235-237. doi:10.1111/bdi.12501
40. Parker G. Defining melancholia: The primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(SUPPL. 433):21-30. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00959.x
41. Parker G, McCraw S, Blanch B, Hadzi-Pavlovic D, Synnott H, Rees A-M. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord.* 2013;144(3):199-207. doi:10.1016/j.jad.2012.06.042
42. Goldsmith DR, Haroon E, Woolwine BJ, et al. Inflammatory markers are associated with decreased psychomotor speed in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2016;56:281-288. doi:10.1016/j.bbi.2016.03.025
43. Sharma RP, Tun N, Grayson DR. Depolarization induces downregulation of DNMT1 and DNMT3 in primary cortical cultures. *Epigenetics.* 2008;3(2):74-80. doi:10.4161/epi.3.2.6103
44. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):692-699. doi:10.1038/mp.2012.144
45. Am. Psychiatry Assoc. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition.* American Psychiatric Publishing, Inc; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.893619
46. Lash TL. The Harm Done to Reproducibility by the Culture of Null Hypothesis Significance Testing. *Am J Epidemiol.* 2017;186(6):627-635. doi:10.1093/aje/kwx261

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 DISCUSSÃO DOS ACHADOS

Esta tese, que objetivou estudar sinais e sintomas melancólicos da depressão e sua associação com marcadores biológicos, permite algumas conclusões explicitadas a seguir.

Inicialmente, através do artigo 1, foi possível avaliar que, apesar da alta gravidade inicial com a qual os pacientes se apresentaram para a internação psiquiátrica, tanto a eletroconvulsoterapia, como o tratamento farmacológico tiveram uma alta eficácia na redução dos sintomas desses pacientes, chegando a uma resposta próxima de 80%, e uma remissão de aproximadamente 60%. Esse estudo foi o passo inicial que permitiu avaliarmos empiricamente a importância das variáveis biológicas na nossa amostra, visto que ambas as modalidades de tratamento (ECT e psicofármacos) atuam eminentemente por mecanismos biológicas.

Posteriormente, através do artigo 2, conseguimos avaliar com mais detalhes a psicopatologia desses pacientes através da análise de Rasch das escalas HDRS-17 e HAM-D6. Primeiramente, conforme o esperado de acordo com a literatura, a HDRS-17 não se adequou ao modelo unidimensional de Rasch, ao passo que a HAM-D6 sim. Isso mostra que os sinais e sintomas avaliados pela HAM-D6 podem representar um constructo unidimensional, o qual acreditamos ser correspondentes da depressão melancólica, e que eles podem ser ordenados em um contínuo de gravidade. O sintoma que representou a menor gravidade de acordo com a HAM-D6 foi o humor deprimido, seguido por ansiedade psíquica, sintomas somáticos e trabalho e atividades (fadiga) no centro, e sentimento de culpa e retardo psicomotor no topo de gravidade.

Esses achados permitem algumas observações. Primeiramente, o fato de o humor ser o sintoma de menor gravidade chama a atenção por conta de que a gravidade da síndrome deve ser medida por outras características clínicas além do humor em si, pois são elas que conseguirão discriminar pacientes mais graves. Portanto, esses dados indicam que, neste contexto de internação psiquiátrica, os pacientes já se apresentam com o humor deprimido no seu máximo mesmo quando

se situam em níveis mais baixos do espectro de gravidade, mas que outros sinais e sintomas continuam a aparecer à medida que ficam mais graves. Uma das explicações para esse fenômeno ter ocorrido é que o humor é um sintoma filtro nos critérios do DSM-5, pois ele, juntamente com anedonia, é um sintoma necessário para a presença de um episódio depressivo (AM. PSYCHIATRY ASSOC., 2013).

Além disso, é importante de se observar que o sintoma sentimento de culpa e o sinal retardo psicomotor se situaram no topo da gravidade da melancolia. Ambos apresentaram gravidade semelhante, mas podem representar situações diferentes.

O item sentimento de culpa na HAM-D6 não é isento de problemas, pois alguns autores argumentam que o mesmo item pode medir mais um constructo simultaneamente, como a cognição da culpa e os sintomas psicóticos de delírios e alucinações (BAGBY et al., 2004). Isso poderia justificar esse sintoma como sendo grave na nossa amostra.

Entretanto, é interessante de se perceber que a relevância desse sintoma já foi explorada por múltiplas perspectivas dentro da psiquiatria, conforme foi debatido no Artigo 2. Por exemplo, pela perspectiva da psicopatologia, Kraepelin enfatizava as alterações de auto-acusações e recusa a ser consolado por pessoas próximas na sua descrição de melancolia involutiva (KRAEPELIN; DEFENDORF, 1902). Por uma perspectiva neurobiológica, a ruminação está associada com circuitos cerebrais cruciais, como uma hiperatividade da amígdala, a qual hiperativa o córtex pré-frontal medial (ativada quando o indivíduo está acordado mas não focado no ambiente externo) e inibe o córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral (associado com controle cognitivo) (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Já por uma perspectiva de curso, indivíduos deprimidos com maior risco genético para TDM parecem apresentar menores níveis de neuroticismo (ou seja, parecem ser menos vulneráveis a respostas externas graves) que aqueles com menor risco genético (KENDLER, 1997), o que parece ter relação com um traço de personalidade “autônomo” da depressão, caracterizado por sentimentos de falha, culpa pela falha e minimizando precipitantes externos. Esse perfil de paciente parece predizer melhora do tratamento com fármacos (PESELOW et al., 1992), além de a ruminação parecer ser um preditor de recaída do TDM (FIGUEROA et al., 2015).

Com relação ao item retardo psicomotor, esse é um sinal clínico bastante associado à melancolia, frequentemente citado como sendo um critério diagnóstico (HARALD; GORDON, 2012; NELSON; CHARNEY, 1981; PARKER, 2007). Esse achado é consistente com a literatura de que a melancolia é um tipo de TDM normalmente mais grave (KENDLER, 1997); portanto, em uma perspectiva em que o retardo psicomotor seja considerado um sintoma mais grave, é esperado que pacientes com melancolia apresentem esse sintoma com maior frequência.

Alguns instrumentos voltados para a avaliação desse sinal, como o CORE, mostraram-se capazes de encontrar maiores alterações neurobiológicas (SPANEMBERG et al., 2014). Os achados do artigo 4 – que associa menores níveis de BDNF com esse sinal – e os achados do artigo 5 – que associa maiores nível de IL-6 com lentificação – vêm a corroborar com esses achados.

Por exemplo, estudos de ciência básica que avaliam alterações biológicas em ratos no teste de nado forçado, que poderia ser análogo a alterações psicomotoras em humanos, mostram que um prejuízo nesse teste pode estar associado a menores níveis de BDNF no hipocampo (GERSNER et al., 2014), área cerebral que se mostra frequentemente diminuída em pacientes com TDM (AUTRY; MONTEGGIA, 2012). Já a IL-6 é a interleucina mais frequentemente replicada como estando alterada no TDM (KÖHLER et al., 2017). Além disso, diminuição da velocidade psicomotora também parece estar associado a maiores níveis de inflamação (GOLDSMITH et al., 2016). Outro estudo também avaliou que há uma associação entre BDNF e IL-6 em pacientes com TDM, porém apenas no subtipo melancólico (PATAS et al., 2014).

Já o estudo 5 desta tese também evidenciou alterações de marcadores inflamatórios em sinais e sintomas menos graves da melancolia, porém essas alterações foram no sentido anti-inflamatório (maiores níveis de IL-4 e IL-10 e menores níveis de TNF- α). Esses achados, juntamente com os do artigo 4, indicariam que, em fases menos graves do TDM, haveria uma resposta anti-inflamatória e que, em fases mais graves, há uma resposta pró-inflamatória e diminuição de BDNF. Uma possível explicação para esse fenômeno poderia ser um aumento crônico de cortisol nas fases iniciais do TDM (devido a estresse crônico), que parecem alterar citocinas anti-inflamatórias como a IL-4 (PAVON et al., 2006).

7.2 LIMITAÇÕES

Esta tese apresenta algumas limitações e considerações metodológicas. Primeiramente, devemos levar em consideração que tanto a hierarquização dos sintomas da HAM-D6 e as suas associações com marcadores biológicos se restringem a uma amostra de pacientes graves e internados, que não representam todo o universo de pacientes com TDM. Portanto, os achados poderiam ser replicados e generalizados apenas para esse perfil de pacientes. Em segundo lugar, os pacientes tiveram critérios de inclusão amplos para o TDM, sem nenhum especificador para melancolia. O racional para essa estratégia é que, além de não haver nenhum instrumento totalmente adequado para a identificação desse constructo, em um contexto de internação psiquiátrica, espera-se encontrar uma maior prevalência de melancolia, conforme o próprio DSM-5 informa (AM. PSYCHIATRY ASSOC., 2013). Além disso, essa estratégia pode ter criado um viés conservador para nossas hipóteses, visto que a inclusão de pacientes não-melancólicos pode ter tanto piorado o ajuste da HAM-D6 ao modelo de Rasch, quanto diminuído o tamanho do efeito da associação dos sinais e sintomas com BDNF e as citocinas inflamatórias. Em terceiro, visto que nosso estudo é um estudo observacional, é possível que exista uma gama de variáveis confundidoras que não foram medidas, tais como índice de massa corporal, que possam ter influenciado nos resultados.

Finalmente, outra limitação é que não foi realizado ajuste para múltiplas comparações nas análises estudadas. A opção por não realizar esse ajuste foi por conta de se tratarem de estudos preliminares de levantamento de hipóteses, os quais precisam ser refinados, para se alcançar maiores tamanhos de efeitos e, por fim, replicados. Estudos epidemiológicos têm mostrado que a ênfase na hipótese de nulidade pode enfraquecer a reprodutibilidade de hipóteses com menores tamanhos de efeito, inclusive por não incorporar base teórica prévia, como faz a análise Bayesiana (LASH, 2017). Entretanto, não podemos excluir a possibilidade de erro alfa em algumas das nossas análises.

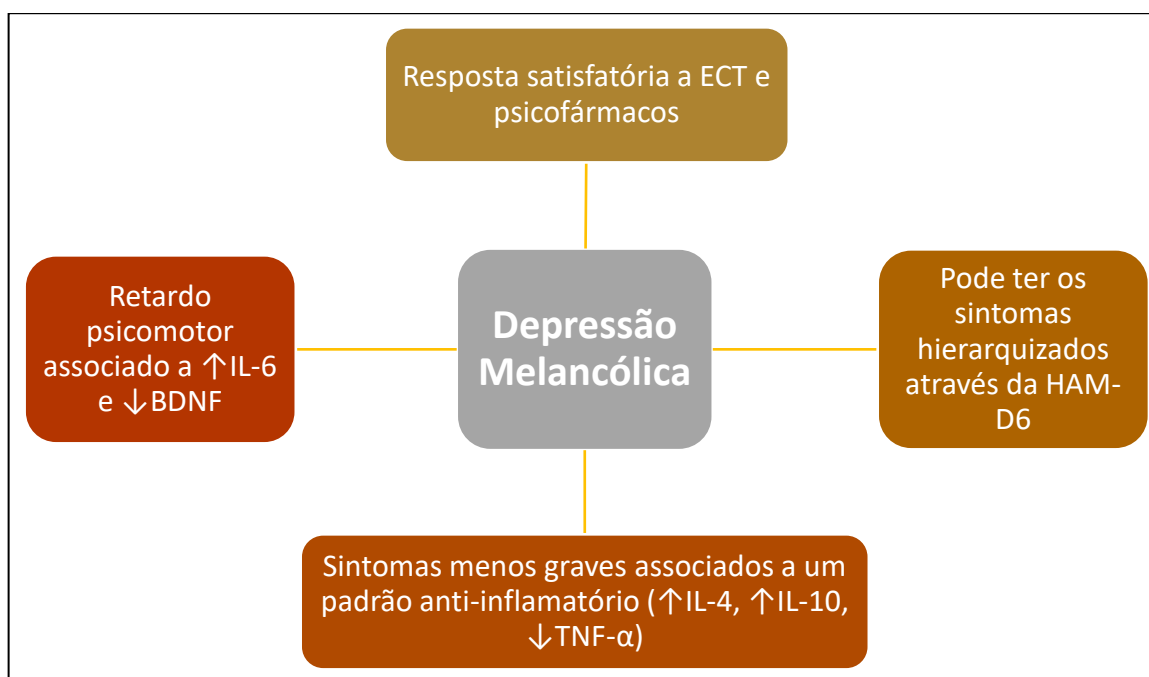
7.3 PERSPECTIVAS FUTURAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os estudos desta tese podem gerar perspectivas futuras para a compreensão e tratamento da melancolia. Por exemplo, o foco nos sintomas e variáveis biológicas pode ajudar a identificar fatores preditivos para novas modalidades de tratamento como imunomoduladores anti-citocinas. Meta-análise já mostrou que pacientes com doenças inflamatórias crônicas melhoram significativamente dos sintomas depressivos independente da melhora da doença clínica de base (KAPPELMANN et al., 2018) e ensaio clínico preliminar mostrou que pacientes com níveis de PCR elevados basalmente podem se beneficiar do tratamento com infliximab, que é um inibidor de TNF- α (RAISON et al., 2013). Portanto, esses achados poderiam ajudar a direcionar o foco de novas modalidades terapêuticas para o TDM.

8 CONCLUSÕES

Os achados dessa tese podem ser resumidos na figura 9. De maneira geral, podemos concluir que os sinais e sintomas do TDM podem ser avaliados por uma escala unidimensional através da HAM-D6, que poderia representar o constructo de melancolia, um tipo de TDM tradicionalmente mais associado a variáveis biológicas. Sintomas menos graves melancólicos como humor deprimido e problemas com trabalho e atividades foram associados a um padrão anti-inflamatório periférico, com maiores níveis de IL-4 e IL-10 e menores níveis de TNF- α . Em contrapartida, o sintoma mais grave da melancolia, retardo psicomotor, foi associado a um padrão pró-inflamatório, com aumento de IL-6, além de diminuição de BDNF. Esses achados podem auxiliar a compreender a neurobiologia da depressão melancólica e direcionar novos estudos para encontrar novas modalidades de tratamento a esse transtorno.

Figura 9 – Resumo dos achados da presente tese



REFERÊNCIAS

AAN HET ROT, M.; MATHEW, Sanjay J.; CHARNEY, Dennis S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **Canadian Medical Association Journal**, [s. l.], v. 180, n. 3, p. 305–313, 2009. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.080697>>

AM. PSYCHIATRY ASSOC. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 3rd. ed. [s.l.] : American Psychiatric Publishing, Inc, 1980.

AM. PSYCHIATRY ASSOC. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition**. [s.l.] : American Psychiatric Publishing, Inc, 2013. Disponível em:

<<http://dsm.psychiatryonline.org//book.aspx?doi=10.1176/appi.books.9780890425596.893619>>. Acesso em: 1 ago. 2014.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition Revised**. 4th. ed. [s.l.] : American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.

ANDRICH, D. Rasch Models. In: **International Encyclopedia of Education**. [s.l.] : Elsevier, 2010. p. 111–122.

ANDRICH, D.; SHERIDAN, B.; LUO, G. RUMM 2020: a Windows program for analysing item response data according to Rasch Unidimensional Measurement Models. **Perth, Western Australia: RUMM Laboratory**, [s. l.], 2004.

ANDRICH, David. Controversy and the Rasch Model. **Medical Care**, [s. l.], v. 42, n. Supplement, p. 1-7, 2004. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005650-200401001-00002>>

AUTRY, Anita E.; MONTEGGIA, Lisa M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 64, n. 2, p. 238–258, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3310485&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

BACHNER, Yaacov G. et al. Psychometric properties of responses by clinicians and

older adults to a 6-item Hebrew version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6). **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 2, 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/2>>

BAGBY, R. Michael et al. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 161, n. 12, p. 2163–2177, 2004. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00107530.2014.880312>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

BECH, P. et al. QUANTITATIVE RATING OF DEPRESSIVE STATES. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 161–170, 1975. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1975.tb00002.x>>

BECH, P. et al. The Hamilton Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 290–299, 1981. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1981.tb00676.x>>

BECH, P. et al. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 163, n. 1, p. 20–25, 2002. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00213-002-1147-6>>

BECH, P. et al. A validation analysis of two self-reported HAM-D 6 versions. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 119, n. 4, p. 298–303, 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2008.01289.x>>

BECH, P. et al. HAM-D 17 and HAM-D 6 Sensitivity to Change in Relation to Desvenlafaxine Dose and Baseline Depression Severity in Major Depressive Disorder. **Pharmacopsychiatry**, [s. l.], v. 43, n. 07, p. 271–276, 2010. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1263173>>

BECH, Per. **Clinical Psychometrics**. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9781118511800>>. Acesso em: 4 jun. 2015.

BECH, Per et al. Psychometric analysis of the Melancholia Scale in trials with non-pharmacological augmentation of patients with therapy-resistant depression. **Acta**

Neuropsychiatrica, [s. l.], v. 26, n. 03, p. 155–160, 2014. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0924270813000513>

BECH, Per et al. Rating scales in general practice depression: Psychometric analyses of the Clinical Interview for Depression and the Hamilton Rating Scale. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 171, p. 68–73, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714005679>>. Acesso em: 13 abr. 2015.

BECH, Per. **Measurement-Based Care in Mental Disorders**. Cham: Springer International Publishing, 2016.

BENT-HANSEN, Jesper; BECH, Per. Validity of the Definite and Semidefinite Questionnaire version of the Hamilton Depression Scale, the Hamilton Subscale and the Melancholia Scale. Part I. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 261, n. 1, p. 37–46, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195869>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

BERGER, A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? **BMJ**, [s. l.], v. 321, n. 7258, p. 424–424, 2000. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.321.7258.424>>

BERRIOS, G. E. Melancholia and Depression During the 19th Century: a Conceptual History. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 153, n. 03, p. 298–304, 1988. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000222915/type/journal_article%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3074848>

BERRIOS, G. E. Affective disorders in old age: A conceptual history. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 337–346, 1991. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362220408%5Cnhttp://www.sanp.ch/pdf/2011/2011-05/2011-05-046.PDF%5Cnhttp://sfxprd.tau.ac.il:3410/sfxlc141?sid=EMBASE&issn=02587661&id=doi:&atitle=Affective+disorders+in+old+age&stitle=S>>

BERRIOS, G.; PORTER, R. **A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders**. New York: New York University Press, 1995.

BHATTACHARYA, Anindya; DREVETS, Wayne C. Role of Neuro-Immunological

Factors in the Pathophysiology of Mood Disorders: Implications for Novel Therapeutics for Treatment Resistant Depression. In: **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. [s.l: s.n.]. v. 31p. 339–356.

BOCCHIO-CHIAVETTO, Luisella et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: A replication study and meta-analyses. **The World Journal of Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 763–773, 2010. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622971003611319>>

BOESSEN, Ruud et al. Comparing HAMD17 and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 145, n. 3, p. 363–369, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959683>>. Acesso em: 20 nov. 2014.

BOLWIG, Tom G.; SHORTER, Edward. Melancholia: Beyond DSM, Beyond Neurotransmitters, May 2-4, 2006, Copenhagen Marriott. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 136–183, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280564>>

BOND, Trevor G.; FOX, Christine M. **Applying the Rasch Model. Fundamental Measurement in the Human Sciences**. 3rd. ed. New York: Routledge, 2015. a.

BOOIJ, Linda et al. Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 187, n. 02, p. 148–154, 2005. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000167194/type/journal_article>

BROMET, Evelyn et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 90, 2011. Disponível em: <<http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-90>>

BROWN, W. A. Treatment response in melancholia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 125–129, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2007.00970.x>>

BUS, B. A. A. et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 228–239, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.013>>

BUS, B. A. A. et al. Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. **The World Journal of Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 561–569, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219804>>

BYRNE, Michelle L.; WHITTLE, Sarah; ALLEN, Nicholas B. The Role of Brain Structure and Function in the Association Between Inflammation and Depressive Symptoms. **Psychosomatic Medicine**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 389–400, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006842-201605000-00003>>

CALDIERARO, Marco A. et al. Illness severity and biomarkers in depression: Using a unidimensional rating scale to examine BDNF. **Comprehensive Psychiatry**, [s. l.], v. 75, p. 46–52, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.02.014>>

CAVANAGH, Anna et al. Differences in the Expression of Symptoms in Men Versus Women with Depression. **Harvard Review of Psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 29–38, 2017. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00023727-201701000-00004>>

CHACHAMOVICH, Eduardo. **Teoria de Resposta ao Item: Aplicação do modelo Rasch em desenvolvimento e validação de instrumentos em saúde mental**. 2007. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [s. l.], 2007.

CHAMBON, O. et al. Study of the Unidimensionality of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale Using Rasch Analysis in a French Sample of Major Depressive Disorders. **Pharmacopsychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 05, p. 243–245, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251301>>

CHAO, Moses V. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 299–309, 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrn1078>>

CHRISTENSEN, Karl Bang; KREINER, Svend; MESBAH, Mounir. **Rasch Models in Health**. Hoboken, NJ USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. Disponível em:

<<http://doi.wiley.com/10.1002/9781118574454>>

CIPRIANI, Andrea et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10128, p. 1357–1366, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617328027>>

CORYELL, W. The facets of melancholia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 31–36, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2007.00960.x>>

CUNHA, Angelo B. M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 398, n. 3, p. 215–219, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16480819>>. Acesso em: 18 nov. 2014.

DA ROCHA, Neusa Sica et al. An introduction to Rasch analysis for Psychiatric practice and research. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 141–148, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.014>>

DANTZER, Robert et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrn2297>>

DELGADO, Pedro L. et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 212–220, 1999. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322399000141>>

DEVELLIS, Robert F. **Scale Development: Theory and Applications**. 4th. ed. [s.l.] : SAGE Publications, 2016.

DOWLATI, Yekta et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>>

DUMAN, Ronald S. Depression: a case of neuronal life and death? **Biological**

Psychiatry, [s. l.], v. 56, n. 3, p. 140–145, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322304003968>>

EYRE, Harris; BAUNE, Bernhard T. Neuroplastic changes in depression: A role for the immune system. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1397–1416, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.019>>

FERRARI, Alize J. et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e1001547, 2013. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001547>>

FIGUEROA, Caroline A. et al. Cognitive Reactivity Versus Dysfunctional Cognitions and the Prediction of Relapse in Recurrent Major Depressive Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 10, p. e1306–e1312, 2015. Disponível em: <<http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n10/v76n1008.aspx>>

FINK, M.; TAYLOR, M. A. Resurrecting melancholia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 14–20, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2007.00958.x>>

FREUD, Sigmund. Introdução ao Narcisismo, Ensaio de Metapsicologia e Outros Textos (1914 - 1916). In: SOUZA, Paulo César De (Ed.). **Sigmund Freud. Obras Completas**. 1. ed. [s.l.] : Companhia das Letras, 2010. v. 12p. 128.

FRIED, E. I. et al. Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 44, n. 10, p. 2067–2076, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289852>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

FRIED, E. I. et al. The differential influence of life stress on individual symptoms of depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 131, n. 6, p. 465–471, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12395>>

FURTADO, Melissa; KATZMAN, Martin A. Examining the role of neuroinflammation in major depression. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 229, n. 1–2, p. 27–36, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178115003546>>

GAYNES, Bradley N. et al. What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-

Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. **Psychiatric Services**, [s. l.], v. 60, n. 11, p. 1439–1445, 2009. Disponível em: <<http://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2009.60.11.1439>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

GERSNER, Roman et al. Inherited behaviors, BDNF expression and response to treatment in a novel multifactorial rat model for depression. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 17, n. 06, p. 945–955, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24513109>>. Acesso em: 17 nov. 2014.

GIBBONS, Robert D.; CLARK, David C.; KUPFER, David J. Exactly what does the Hamilton depression rating scale measure? **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 259–273, 1993. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022395693900373>>

GOLDSMITH, David R. et al. Inflammatory markers are associated with decreased psychomotor speed in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 56, p. 281–288, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.025>>

GORDON, K. B. et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1940–1949, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706008>><<http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.15012>>

GUSTAFSSON, Jan-Eric. Testing and obtaining fit of data to the Rasch model. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 205–233, 1980. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.2044-8317.1980.tb00609.x>>

GUY, William. **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised**. Rockville: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976.

HAMILTON, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. **Journal of Neurology**,

Neurosurgery & Psychiatry, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 56–62, 1960. Disponível em: <<http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.23.1.56>>. Acesso em: 13 fev. 2014.

HARALD, Baumeister; GORDON, Parker. Meta-review of depressive subtyping models. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 139, n. 2, p. 126–140, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885128>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

HARKNESS, Kate L.; MONROE, Scott M. Severe melancholic depression is more vulnerable than non-melancholic depression to minor precipitating life events. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 91, n. 2–3, p. 257–263, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032705003794>>

HILES, Sarah a. et al. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 1180–1188, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.001>>

HOLTZHEIMER, Paul E.; MAYBERG, Helen S. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 1–9, 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223610001530>>

HYMAN, Steven E. The Diagnosis of Mental Disorders: The Problem of Reification. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 155–179, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716032>>.

INEP. **Entenda sua nota no ENEM. Guia do Participante**. Brasília.

JACKSON, STANLEY W. Melancholia and the Waning of the Humoral Theory. **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, [s. l.], v. XXXIII, n. 3, p. 367–376, 1978. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jhmas/article-lookup/doi/10.1093/jhmas/XXXIII.3.367>>

JOKELA, Markus et al. Inflammation and Specific Symptoms of Depression. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 87, 2016. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2470679>>

JONES, W. H. S.; WITHINGTON, E. T. **Hippocrates, [Works of Hippocrates], 4 vols.** [s.l.] : Harvard University Press, 1868.

JURUENA, Mario F. et al. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 233, p. 45–67, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717306912>>

KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Iván. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional**. 3ª edição ed. Porto Alegre: ARTMED EDITORA S.A., 2011. v. 34 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700235>>

KAPPELMANN, N. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 335–343, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.167>>

KENDLER, K. S. The genealogy of major depression: symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1539–1553, 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2017.148>>

KENDLER, Kenneth S. The Diagnostic Validity of Melancholic Major Depression in a Population-Based Sample of Female Twins. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 299, 1997. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1997.01830160013002>>

KENDLER, Kenneth S. The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 173, n. 8, p. 771–780, 2016. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2016.15121509>>

KENDLER, Kenneth S.; AGGEN, Steven H.; NEALE, Michael C. Evidence for Multiple Genetic Factors Underlying DSM-IV Criteria for Major Depression. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 70, n. 6, p. 599, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3800168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

KENDLER, Kenneth S.; GARDNER, Charles O. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. **The American journal of psychiatry**, [s. l.], v. 155, n.

2, p. 172–7, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464194>>

KENDLER, Kenneth S.; THORNTON, Laura M.; GARDNER, Charles O. Stressful Life Events and Previous Episodes in the Etiology of Major Depression in Women: An Evaluation of the “Kindling” Hypothesis. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 157, n. 8, p. 1243–1251, 2000. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.157.8.1243>>

KENDLER, Kenneth S.; THORNTON, Laura M.; GARDNER, Charles O. Genetic Risk, Number of Previous Depressive Episodes, and Stressful Life Events in Predicting Onset of Major Depression. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 158, n. 4, p. 582–586, 2001. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.158.4.582>>

KENNEDY, Sidney H. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 61, n. 9, p. 540–560, 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659417>>

KESSLER, Ronald C. et al. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 593, 2005. a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939837>>

KESSLER, Ronald C. et al. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 593, 2005. b. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.593>>

KÖHLER, C. A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 135, n. 5, p. 373–387, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12698>>

KORN, Thomas et al. IL-17 and Th17 Cells. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 485–517, 2009. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>>

KRAEPELIN, Emil; DEFENDORF, AR. **Translated Psychiatry: a short textbook for**

students and physicians. First ed. New York: Norwood Press [First (partial) English translation of *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6th ed. 2 vols. 1899], 1902.

KRISTON, Levente; VON WOLFF, Alessa. Not as golden as standards should be: Interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 128, n. 1–2, p. 175–177, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696481>>. Acesso em: 29 nov. 2014.

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. 453–456, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-900000000-99039>>

LAMERS, F. et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 692–699, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.144>>

LASH, Timothy L. The Harm Done to Reproducibility by the Culture of Null Hypothesis Significance Testing. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 186, n. 6, p. 627–635, 2017. Disponível em: <<http://academic.oup.com/aje/article/186/6/627/4091005/The-Harm-Done-to-Reproducibility-by-the-Culture-of>>

LECRUBIER, Y.; BECH, P. The Ham D6 is more homogenous and as sensitive as the Ham D17. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 252–255, 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933807012321>>

LECRUBIER, Yves et al. The mini international neuropsychiatric interview. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. SUPPL. 20, p. 198s, 1998. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933899802399>>

LEIGHTON, S. P. et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 48–58, 2018. Disponível em:

<<http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2017.205>>

LEVENTHAL, A.; REHM, L. The empirical status of melancholia: Implications for psychology. **Clinical Psychology Review**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 25–44, 2005.

Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735804001205>>

LINACRE, JM. Sample Size and Item Calibration [or Person Measure] Stability.

Rasch Measurement Transactions2, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 328, 1994. Disponível em:

<<https://www.rasch.org/rmt/rmt74m.htm>>

LINACRE, John M. Sample Size Again. **Rasch Measurement Transactions**, [s. l.],

v. 9, n. 4, p. 468, 1996.

LUX, V.; KENDLER, K. S. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1679–

1690, 2010. Disponível em:

<http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291709992157>

MALHI, Gin S.; PARKER, G. B.; GREENWOOD, J. Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.],

v. 111, n. 2, p. 94–105, 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2004.00475.x>>

MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA, Mónica et al. Peripheral Inflammatory Parameters in Late-Life Depression: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 2222, 2016. Disponível em:

<<http://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2222>>

MEDZHITOV, Ruslan; JANEWAY, Charles A. Innate Immunity: The Virtues of a Nonclonal System of Recognition. **Cell**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 295–298, 1997.

Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867400804122>>

MEYER, Jeffrey H. et al. Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain.

Archives of General Psychiatry, [s. l.], v. 63, n. 11, p. 1209, 2006. Disponível em:

<<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.63.11.1209>>

MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 22–34, 2016. Disponível em:

<<http://www.nature.com/doi/10.1038/nri3844>>

<<http://www.nature.com/articles/nri.2015.5>>

MOLENDIJK, M. L. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 791–800, 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2013.105>>

MÖLLER, H. J. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, [s. l.], v. 251 Suppl, p. II13-20, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11824829>>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Depression in adults : recognition and management. [s. l.], n. October 2009, 2018. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>>

NELSON, Jc; CHARNEY, Ds. The symptoms of major depressive illness. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 138, n. 1, p. 1–13, 1981. Disponível em: <<http://www.pn.psychiatryonline.org/data/Journals/AJP/3226/1.pdf>>

NUERNBERG, G. L. et al. Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. e985–e985, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959329>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5290335>><http://www.nature.com/doi/10.1038/tp.2016.227>>

NUERNBERG, Gabriela Lotin. **Desfechos clínicos e BDNF em pacientes com doença mental grave durante internação psiquiátrica em hospital geral**. 2016. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, [s. l.], 2016.

ØSTERGAARD, S. D.; JENSEN, S. O. W.; BECH, P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 124, n. 6, p. 495–496, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21838736>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836083>>. Acesso em: 29 nov. 2014.

ØSTERGAARD, Søren D. Increasing Male Preponderance in Suicide Coinciding With a Reduction by Half in Total Suicides in the Danish Population Should Raise Awareness of Male Depression. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 175, n. 4, p. 381–382, 2018. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.17121357>>

ØSTERGAARD, Søren Dinesen. Do not blame the SSRIs: blame the Hamilton Depression Rating Scale. **Acta Neuropsychiatrica**, [s. l.], v. 30, n. 05, p. 241–243, 2018. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924270817000060/type/journal_article>

ØSTERGAARD, Søren Dinesen; BECH, Per; MISKOWIAK, Kamilla Woznica. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia subscale (HAM-D 6) as outcome measure. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 190, p. 842–845, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487682>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

PALLANT, Julie F.; TENNANT, Alan. An introduction to the Rasch measurement model: An example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **British Journal of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–18, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17472198>

PARIANTE, Carmine M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 554–559, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X17302109>>

PARKER, G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 21–30, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2007.00959.x>>

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. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2010.09101525>>

PARKER, Gordon et al. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 144, n. 3, p. 199–207, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.042>>

PARKER, Gordon et al. Defining melancholia: A core mood disorder. **Bipolar Disorders**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 235–237, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12501>>

PARKER, Gordon; HADZI-PAVLOVIC, Dusan. **Melancholia: A Disorder of Movement and Mood**. Cambridge: Cambridge University Press, 1996. v. 1 Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005053-199710000-00016>>

PATAS, Konstantinos et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 36, p. 71–79, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.007>>

PAVON, L. et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 172, n. 1–2, p. 156–165, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572805003693>>

PESELOW, Eric D. et al. Sociotropy and autonomy: Relationship to antidepressant drug treatment response and endogenous-nonendogenous dichotomy. **Journal of Abnormal Psychology**, [s. l.], v. 101, n. 3, p. 479–486, 1992. Disponível em: <<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0021-843X.101.3.479>>

RAISON, Charles L. et al. A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 31, 2013. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamapsychiatry.4>>

RAISON, Charles L.; CAPURON, Lucile; MILLER, Andrew H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in Immunology**, [s.

l.], v. 27, n. 1, p. 24–31, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490605002887>>

RAISON, Charles L.; MILLER, Andrew H. When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 160, n. 9, p. 1554–1565, 2003. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.9.1554>>

RASMUSSEN, Keith G. Electroconvulsive Therapy and Melancholia. **The Journal of ECT**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 315–322, 2011. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124509-201112000-00010>>

ROCHA, Neusa Sica et al. Cross-Cultural Evaluation of the WHOQOL-BREF Domains in Primary Care Depressed Patients Using Rasch Analysis. **Medical Decision Making**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 41–55, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21825270>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

ROMANO, F.; EIKIS, H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 45, p. 43–49, 1996.

RUMM LABORATORY PTY LTD. **Interpreting RUMM2020: Part I - Dichotomous Data**. 2nd editio ed. [s.l.] : RUMM Laboratory Pty Ltd., 2004.

RUMM LABORATORY PTY LTD. **Interpreting RUMM2020: Part II - Polytomous Data**. 2nd Editio ed. [s.l.: s.n.].

RUSH, A. Joh. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. **Controlled Clinical Trials**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 119–142, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197245603001120>>

SAMPAIO, C.; GOETZ, C. G.; SCHRAG, A. **Rating Scales in Parkinson's Disease: Clinical Practice and Research**. [s.l.] : Oxford, 2012.

SANTOR, Darcy a; COYNE, James C. Examining symptom expression as a function of symptom severity: Item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression. **Psychological Assessment**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 127–139, 2001. Disponível em:

<<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/1040-3590.13.1.127>>

SATOMURA, Emi et al. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 135, n. 1–3, p. 332–335, 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032711003922>>

SCHILDKRAUT, Joseph J.; KETY, Seymour S. Biogenic Amines and Emotion. **Science**, [s. l.], v. 156, n. 3771, p. 21–30, 1967. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.156.3771.21>>

SCHMIDT, Frank M. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 239, p. 85–91, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>>

SHORTER, E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. s433, p. 5–13, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2007.00957.x>>

SINGH-MANOUX, Archana et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 74, n. 7, p. 712, 2017. Disponível em: <<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>>

SPANEMBERG, Lucas et al. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 10, p. 1523, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4149384&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

STROBER, Bruce et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 70–80, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>>

TAYLOR, Michael Alan; FINK, Max. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 105, n. 1–3, p. 1–14,

2008. Disponível em:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032707002157>>

TECHE, Stefania Pigatto et al. Measurement Methods of BDNF Levels in Major Depression: A Qualitative Systematic Review of Clinical Trials. **Psychiatric Quarterly**, [s. l.], v. 84, n. 4, p. 485–497, 2013. Disponível em:
<<http://link.springer.com/10.1007/s11126-013-9261-7>>

TENNANT, Alan; CONAGHAN, Philip G. The Rasch measurement model in rheumatology: What is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? **Arthritis Care and Research**, [s. l.], v. 57, n. 8, p. 1358–1362, 2007.

TENNANT, Alan; PALLANT, Julie F. Unidimensionality Matters! (A Tale of Two Smiths?). **Rasch Measurement Transactions**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 1048–1051, 2006.

THASE, Michael E.; FRIEDMAN, Edward S. Is psychotherapy an effective treatment for melancholia and other severe depressive states? **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 54, n. 1–2, p. 1–19, 1999. Disponível em:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032799000336>>

TIMMERBY, N. et al. A Systematic Review of the Clinimetric Properties of the 6-Item Version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₆). **Psychotherapy and Psychosomatics**, [s. l.], v. 86, n. 3, p. 141–149, 2017. Disponível em:
<<https://www.karger.com/?doi=10.1159/000457131>>

TREDE, Katharina et al. Manic-Depressive Illness: Evolution in Kraepelin's Textbook, 1883–1926. **Harvard Review of Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 155–178, 2005. Disponível em:
<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40967248>>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos** Porto Alegre, 2010.

VALKANOVA, Vyara; EBMEIER, Klaus P.; ALLAN, Charlotte L. CRP, IL-6 and

depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 150, n. 3, p. 736–744, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>>

WAINER, Howard; WANG, Xiaohui. USING A NEW STATISTICAL MODEL FOR TESTLETS TO SCORE TOEFL. **ETS Research Report Series**, [s. l.], v. 2001, n. 1, p. i-23, 2001. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=3449077&site=ehost-live>>

WICHERS, Marieke; MAES, Michael. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. S1461145702003103, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145702003103>>

WILLIAMS, Janet B. W. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 251, n. S2, p. 6–12, 2001. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF03035120>>

WILLNER, Paul; SCHEEL-KRÜGER, Jørgen; BELZUNG, Catherine. The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 2331–2371, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>>

WRIGHT, Benjamin D.; STONE, Mark H. **Best Test Design**. 1st. ed. Chicago, IL.: Mesa Press, 1979.

YANG, Chenghao et al. Interleukin, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, [s. l.], v. 111, n. May, p. 58–68, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.05.008>>

ZADKA, Łukasz et al. Clinical Phenotype of Depression Affects Interleukin-6 Synthesis. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 231–245, 2017. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2016.0074>>

ZIMMERMAN, M.; SPITZER, R. L. Melancholia: from DSM-III to DSM-III-R.

American Journal of Psychiatry, [s. l.], v. 146, n. 1, p. 20–28, 1989. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.146.1.20>>

ZIMMERMAN, Mark et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 150, n. 2, p. 384–388, 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713003017>>

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA

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

Avaliação e Seguimento de Pacientes com
Doença Mental Severa
(GPPG 10-265)

NOME DO PACIENTE

NÚMERO DE PROTOCOLO

DATA DA INCLUSÃO

BOLSISTAS

| | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Hospital de Clínicas de Porto Alegre Serviço de Psiquiatria Unidade de Internação Psiquiátrica BAIXA | | | Protocolo n° | | |
| Data do preenchimento: | | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Data da baixa: | | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Entrevistador: | | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Inclusão prévia: | <input type="checkbox"/> 1 Sim – Protocolo n° | <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 2 Não | | |
| 1. Identificação | | | | | |
| ● 1.1. Prontuário HCPA: | <input type="text"/> | | | | |
| ● 1.2. Nome Completo: | <input type="text"/> | | | | |
| ● 1.3. Leito: | <input type="checkbox"/> 1 SUS | <input type="checkbox"/> 2 Convênio | <input type="checkbox"/> 3 Particular | | |
| ● 1.4. Origem: | <input type="checkbox"/> 1 Emergência (psiquiátrica) <input type="checkbox"/> 2 Internação Eletiva <input type="checkbox"/> 3 Transferência de Serviço <input type="checkbox"/> 4 Ordem judicial <input type="checkbox"/> 5 Transferência de outro hospital | | | | |
| ● 1.5. Sexo: | <input type="checkbox"/> 1 Masculino | <input type="checkbox"/> 2 Feminino | | | |
| ● 1.6. Data de nascimento: | <input type="text"/> | | | | |
| ● 1.7. Idade: | <input type="text"/> anos | | | | |
| 1.8. Etnia: | <input type="checkbox"/> 1 branco | <input type="checkbox"/> 2 não-branco | | | |
| 1.9. Orientação Sexual: | <input type="checkbox"/> 1 heterossexual <input type="checkbox"/> 2 homossexual <input type="checkbox"/> 777 sem condições de responder <input type="checkbox"/> 3 bissexual <input type="checkbox"/> 666 não quer informar | | | | |
| 1.10. Situação Conjugal: | <input type="checkbox"/> 1 solteiro <input type="checkbox"/> 2 casado ou companheiro fixo <input type="checkbox"/> 3 separado ou divorciado <input type="checkbox"/> 4 viúvo <input type="checkbox"/> 666 prefere não informar <input type="checkbox"/> 777 sem condições de responder | | | | |
| 1.11. Ocupação: | <input type="checkbox"/> 1 estudante <input type="checkbox"/> 2 com ocupação remunerada <input type="checkbox"/> 3 sem ocupação (não aposentado) <input type="checkbox"/> 4 dona de casa <input type="checkbox"/> 5 em auxílio-doença <input type="checkbox"/> 6 aposentado por tempo serviço <input type="checkbox"/> 7 aposentado por invalidez <input type="checkbox"/> 666 prefere não informar <input type="checkbox"/> 777 sem condições de responder | | | | |
| 1.12. Escolaridade: | <input type="checkbox"/> 0 Sem escolaridade <input type="checkbox"/> 4 Médio completo <input type="checkbox"/> 1 Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> 5 Superior incompleto <input type="checkbox"/> 2 Fundamental completo <input type="checkbox"/> 6 Superior completo <input type="checkbox"/> 3 Médio Incompleto <input type="checkbox"/> 7 Pós-graduação <input type="checkbox"/> 666 não quer informar <input type="checkbox"/> 777 sem condições de responder | | | | |
| | <input type="text"/> anos de estudo completos (contar a partir da primeira série, excluindo repetências) | | | | |

1.13. Sabe ler e escrever? 1 sim 2 Não 666 não quer informar 777 sem condições responder

1.13. Repetência escolar: 1 sim 2 não 666 não quer informar 777 sem condições responder
 anos repetidos

● 1.15. Endereço :

● 1.16. Cidade: CEP: -

1.17. Telefone para contato: 1- celular

2- convencional

PESSOA DE REFERÊNCIA:

TELEFONE:

1.18. **Peso** atual (medido): Kg **Altura** (medida): cm

1.19. Menor peso da vida adulta (acima 18 anos) Kg Idade:

555 Não sabe 666 Prefere não responder 777 sem condições de responder

1.20. Maior peso ao longo da vida: Kg Idade:

555 Não sabe 666 Prefere não responder 777 sem condições de responder

1.21. Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico:

1 sim 1 Aumento 2 Redução

2 não

555 não sei 666 não quer informar 777 sem condições de responder

2. Características da Doença

● 2.1 Diagnóstico Atual (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

2.2. Idade que recebeu diagnóstico médico: anos 555 Não sabe 666 Não quer informar 777 sem condições de responder

2.3. 1º diagnóstico recebido:

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Não quer informar 777 sem condições de responder

- 7 Atropelamento - jogar-se diante de veículo em movimento
- 8 Ferimentos auto-inflingidos com arma branca (esfaqueamento), que não cortar os pulsos
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder
- (se houver mais de um tipo, marcar todos os tipos de tentativa)

3. Hábitos

- 3.1. Tabagismo Passado: 1 sim 2 não
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, tempo de uso : anos

- Tabagismo Atual: 1 sim 2 não
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, maços/dia:

- 3.2. Uso Atual Chá: 1 sim 2 não
- Chimarrão: 1 sim 2 não
- Café: 1 sim 2 não

- 3.3 Já usou ou usa drogas de abuso: 1 Sim 2 Não
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, qual?

- | | | |
|---|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1 Maconha | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 2 Cocaína | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 3 Crack | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 4 Alucinógeno | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 5 Anfetaminas | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 6 Álcool | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
| <input type="checkbox"/> 7 Benzodiazepínico | <input type="checkbox"/> 1 Uso Atual | <input type="checkbox"/> 2 Uso passado |
- 8 Outro. Qual? 1 Uso Atual 2 Uso passado

4. Tratamento Psiquiátrico

- 4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico? 1 Sim 2 Não
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Quais **medicamentos** você tomou para qualquer dos comportamentos/ problemas psiquiátricos?

(Preencher de acordo com códigos em Tabela de Medicções Psiquiátricas):

| Nº medicação | Uso atual | | Dose | Nº medicação | Uso atual | | Dose |
|--------------|-----------|-------|------|--------------|-----------|-------|------|
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |
| | 1 Sim | 2 Não | | | 1 Sim | 2 Não | |

5. História Familiar de Doença Psiquiátrica:

Filho adotivo? 1 Sim 2 Não 555 Não Sabe 666 não quer informar

777 sem condições de responder

Código para transtorno: 1 – Transtorno Bipolar 2- Depressão 3- Esquizofrenia
4- Ansiedade 5 – Problemas com álcool 6 – Problemas com drogas

Código para desfecho: 1- Tentativas de suicídio 2- Suicídio completo 3-Internação psiquiátrica 4- Uso de medicação psiquiátrica

MARCAR SE SEM HISTÓRIA FAMILIAR DE TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO

Se sim:

1 Mãe Transtorno: Desfecho:

2 Pai Transtorno: Desfecho:

3 Irmãos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

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

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

6 Tios Maternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

7 Tios Paternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

6. Fatores relacionados ao sexo feminino

(Obs: codificar para sexo masculino: 888- não se aplica)

6.1. Gravidez atual? 1 Sim 2 Não 555 Não Sabe 666 não quer informar

777 sem condições de responder

6.2. Uso atual de método anticoncepcional: 1 sim 2 não 555 Não Sabe 666 não quer informar 777 sem condições de responder

Se sim, Qual (is): 1 Anticoncepcional oral (pílula) 2 DIU

3 Camisinha 4 Diafragma 5 coito interrompido 6 L.Tubária

7 Vasectomia do marido 8 tabelinha 9 Anticoncepcional Injetável

10 outro, qual:

6.3. Gestações:

6.4. Partos Normais:

6.5. Partos cesáreos:

6.6. Abortos: Espontâneos

Provocados

Classificação Econômica

1. Posse de Itens

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
|--|---|---|---|---|--------|
| Televisão em Cores | 0 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Rádio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Banheiro | 0 | 2 | 3 | 4 | 4 |
| Automóvel | 0 | 2 | 4 | 5 | 5 |
| Empregada Mensalista | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Aspirador de Pó | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Máquina de Lavar | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vídeo Cassete e/ou DVD | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Geladeira | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

2. Grau de Instrução do chefe da família

| | |
|---|---|
| Analfabeto /Primário incompleto | 0 |
| Primário completo / Ginásial incompleto | 1 |
| Ginásial completo / Colegial incompleto | 2 |
| Colegial completo / Superior incompleto | 3 |
| Superior completo | 5 |

Classe:

 1 A1 (30-34) 2 A2 (25-29) 3 B1 (21-24) 4 B2 (17-20) 5 C (11-16) 6 D (6-10) 7 E (0-5)**Impressão do avaliador:** 1 Entrevista fácil: paciente informa bem em relação a datas e fatos 2 Entrevista média: paciente informa bem alguns aspectos, mas não outros, menos de metade das informações são de prontuário ou do familiar 3 Entrevista difícil: paciente informa pouco, maioria das informações obtidas de prontuário ou familiar 4 Entrevista muito difícil: paciente não informa quase nada, baixa confiabilidade das informações 5 Entrevista impossível – informações apenas de terceiros.NÚMERO DE INTERNAÇÕES **PSIQUIÁTRICAS** NO HCPA: NÚMERO TOTAL DE INTERNAÇÕES NO HCPA:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
 Serviço de Psiquiatria
 Unidade de Internação Psiquiátrica
 ALTA

Protocolo n°

Data do preenchimento:

Data da alta:

Entrevistador:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

1. Identificação

● 1.1 Prontuário HCPA:

● 1.2 Nome Completo:

1.3 Peso atual (medido): Kg 1.4 Altura (medida): cm

1.4 Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico durante internação:

1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar 777 sem condições de responder

1.5 Se sim: 1 AUMENTO 2 REDUÇÃO

2. Características da Doença

● 2.2 Tempo de internação: dias

● 2.3 Tipo de internação 1 voluntária
 2 involuntária

● 2.4 Motivo da internação 1 Risco de agressão 2 Risco de suicídio 3 Risco Moral

4 Risco ao Patrimônio 5 Elucidação Diagnóstica 6 Outros (Especifique)

7 Piora dos sintomas

(ATENÇÃO: marcar se houver mais de um motivo)

3.1 Diagnóstico na alta (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

3.2 DIAGNÓSTICO SECUNDÁRIO (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

● **9.1** Você já tem um local para seguir seu atendimento?

1 sim 2 não 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

1 Ambulatório HCPA

2 Psiquiatra particular (não psicoterapia)

3 CAPS HCPA / OUTRO CAPS Qual?

4 CAPS AD

5 Outro Qual ?

6 Posto de Saúde

● **10. Indicação de tratamento:**

● **10.1** Psicoterapia: 1 Sim 2 Não 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

● **10.2** Medicamentos: 1 Sim 2 Não 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

● **10.3** Quais?

| Nº medicação | Dose | Nº medicação | Dose |
|--------------|------|--------------|------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

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

Avaliação e Seguimento de Pacientes
com Doença Mental Severa
(GPPG 10-265)

NOME DO PACIENTE

NÚMERO DE PROTOCOLO

DATA DE INCLUSÃO

| BAIXA | | ALTA | |
|--------------|--|--------------|--|
| MINI | | MINI | |
| HAM-A | | HAM-A | |
| HAM-D | | HAM-D | |
| YMRS | | YMRS | |
| BPRS | | BPRS | |
| CGI | | CGI | |
| GAF | | GAF | |
| CIRS | | CIRS | |
| TCI | | TCI | |

RESIDENTES

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

| | |
|---|--|
| Nome do(a) entrevistado(a): _____ | Número do protocolo: _____ |
| Data de nascimento: _____ | Hora de início da entrevista: _____ |
| Nome do(a) entrevistador(a): _____ | Hora do fim da entrevista: _____ |
| Data da entrevista: _____ | Duração total da entrevista: _____ |

| MÓDULOS | PERÍODO EXPLORADO | CRITÉRIOS PREENCHIDOS | DSM-IV | ICD-10 |
|--|---|--------------------------|---|----------------|
| A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional) | Atual (2 semanas) | <input type="checkbox"/> | 296.20-296.26 Único | F32.x |
| | Recorrente | <input type="checkbox"/> | 296.30-296.36 Recorrente | F33.x |
| | Atual (2 semanas) | <input type="checkbox"/> | 296.20-296.26 Single 296.30-296.36 Recurrent | F32.x F33.x |
| B TRANSTORNO DISTÍMICO | Atual (Últimos 2 anos) | <input type="checkbox"/> | 300.4 | F34.1 |
| | Passado | <input type="checkbox"/> | 300.4 | F34.1 |
| C RISCO DE SUICÍDIO | Atual (Último mês) Risco: L Baixo _ Médio _ Alto | <input type="checkbox"/> | nenhum | nenhum |
| D EPISÓDIO MANÍACO F31.9 EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.9/F34.0 | Atual | <input type="checkbox"/> | 296.00-296.06 | F30.x- |
| | Passado | <input type="checkbox"/> | | |
| | Atual | <input type="checkbox"/> | 296.80-296.89 | F31.8- |
| E TRANSTORNO DE PÂNICO | Atual (Último mês) | <input type="checkbox"/> | 300.01/300.21F40.01-F41.0 | |
| | Vida inteira | <input type="checkbox"/> | | |
| F AGORAFOBIA | Atual | <input type="checkbox"/> | 300.22 | F40.00 |
| G FOBIA SOCIAL | Atual (Último mês) | <input type="checkbox"/> | 300.23 | F40.1 |
| H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC) | Atual (Último mês) | <input type="checkbox"/> | 300.3 | F42.8 |
| I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO | Atual (Último mês) | <input type="checkbox"/> | 309.81 | F43.1 |
| J DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ABUSO DE ÁLCOOL | (Últimos 12 meses) | <input type="checkbox"/> | 303.9 | F10.2x |
| | (Últimos 12 meses) | <input type="checkbox"/> | 305.00 | F10.1 |
| K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) | (Últimos 12 meses) | <input type="checkbox"/> | 304.00-90/305.20-90 | F11.0-F19.1 |
| | (Últimos 12 meses) | <input type="checkbox"/> | 304.00-90/305.20-90 | F11.0-F19.1 |
| L SÍNDROME PSICÓTICA TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS | Vida inteira | <input type="checkbox"/> | | |
| | Atual | <input type="checkbox"/> | | |
| | Vida inteira | <input type="checkbox"/> | 296.24 | F32.3/F33.3 |
| M ANOREXIA NERVOSA | Atual (Últimos 3 meses) | <input type="checkbox"/> | 307.1 | F50.0 |
| N BULIMIA NERVOSA ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO | Atual (Últimos 3 meses) | <input type="checkbox"/> | 307.51 | F50.2 |
| | Atual | <input type="checkbox"/> | 307.1 | F50.0 |
| O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA | Atual (Últimos 6 meses) | <input type="checkbox"/> | 300.02 | F41.1 |
| P TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional) | Vida inteira | <input type="checkbox"/> | 301.7 | F60.2 |

| | |
|----------------|-------|
| INICIAIS: | DATA: |
| Nº PROTOCOLO: | |
| ENTREVISTADOR: | |

MINI 5.0.0 Versão Brasileira/ DSM-IV/ Atual (Junho/2002)

A - EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR
PÁGINA 3

| | | | |
|--------------------------------------|-----|-----|----|
| A1 | NÃO | SIM | 1 |
| A2 | NÃO | SIM | 2 |
| | → | | |
| | NÃO | SIM | |
| A3 a | NÃO | SIM | 3 |
| A3 b | NÃO | SIM | 4 |
| A3 c | NÃO | SIM | 5 |
| A3 d | NÃO | SIM | 6 |
| A3 e | NÃO | SIM | 7 |
| A3 f | NÃO | SIM | 8 |
| A3 g | NÃO | SIM | 9 |
| A4 | NÃO | SIM | |
| EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL | | | |
| A5 a | → | | 10 |
| A5 b | NÃO | SIM | 11 |
| | NÃO | SIM | |
| EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE | | | |

A' - EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (MELANCOLIA)
PÁGINA 4

| | | | |
|--|-----|-----|----|
| A6 a | NÃO | SIM | 12 |
| A6 b | NÃO | SIM | 13 |
| | → | | |
| | NÃO | SIM | |
| A7 a | NÃO | SIM | 14 |
| A7 b | NÃO | SIM | 15 |
| A7 c | NÃO | SIM | 16 |
| A7 d | NÃO | SIM | 17 |
| A7 e | NÃO | SIM | 18 |
| A7 f | NÃO | SIM | 19 |
| | NÃO | SIM | |
| EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas Atual | | | |

B - TRANSTORNO DISTÍMICO
PÁGINA 5

| | | | |
|----------------------------|-----|-----|----|
| B1 | → | | 20 |
| | NÃO | SIM | |
| B2 | NÃO | SIM | 21 |
| B3 a | NÃO | SIM | 22 |
| B3 b | NÃO | SIM | 23 |
| B3 c | NÃO | SIM | 24 |
| B3 d | NÃO | SIM | 25 |
| B3 e | NÃO | SIM | 26 |
| B3 f | | | 27 |
| | → | | |
| | NÃO | SIM | |
| B4 | → | | 28 |
| | NÃO | SIM | |
| TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL | | | |

C - RISCO DE SUICÍDIO
PÁGINA 6

| | | | |
|--|-----|-----|----|
| C1 | NÃO | SIM | 1 |
| C2 | NÃO | SIM | 2 |
| C3 | NÃO | SIM | 6 |
| C4 | NÃO | SIM | 10 |
| C5 | NÃO | SIM | 10 |
| C6 | NÃO | SIM | 10 |
| RISCO DE SUICÍDIO ATUAL | | | |
| 1-5 pontos Baixo <input type="checkbox"/> | | | |
| 6-9 pontos Moderado <input type="checkbox"/> | | | |
| >10 pontos Alto <input type="checkbox"/> | | | |

D - EPISÓDIO (HIPO)MANIACO
PÁGINA 7

| | | | |
|----------------------------------|-----|-----|----|
| D1 a | NÃO | SIM | 1 |
| D1 b | NÃO | SIM | 2 |
| D2 a | NÃO | SIM | 3 |
| D2 b | NÃO | SIM | 4 |
| | → | | |
| | NÃO | SIM | |
| D3 a | NÃO | SIM | 5 |
| D3 b | NÃO | SIM | 6 |
| D3 c | NÃO | SIM | 7 |
| D3 d | NÃO | SIM | 8 |
| D3 e | NÃO | SIM | 9 |
| D3 f | NÃO | SIM | 10 |
| D3 g | NÃO | SIM | 11 |
| D4 | → | | 12 |
| | NÃO | SIM | |
| EPISÓDIO HIPOMANIACO | | | |
| Atual <input type="checkbox"/> | | | |
| Passado <input type="checkbox"/> | | | |
| EPISÓDIO MANIACO | | | |
| Atual <input type="checkbox"/> | | | |
| Passado <input type="checkbox"/> | | | |

| E – TRANSTORNO DE PÂNICO PÁGINA 9 | | | | F – AGORAFOBIA PÁGINA 10 | | | | H – T. OBSESSIVO-COMPULSIVO PÁGINA 12 | | | | I – T. ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO PÁGINA 13 | | | | J – DEPENDÊNCIA/ABUSO DE ALCÓOL PÁGINA 14 | | | | K – DEPEND./ABUSO DE SUBSTÂNCIAS PÁGINA 15 | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-----|-----|--|--|-----|-----|--|--|-----|-----|--|--|-----|-----|--|----------------------------------|--|-----|---|--|------|------|-----|-----|-----|---|
| E1 a | → | NÃO | SIM | F1 | → | NÃO | SIM | 19 | H1 | → | NÃO | SIM | I1 | → | NÃO | SIM | 1 | J1 | → | NÃO | SIM | 1 | K1 | → | NÃO | SIM | |
| E1 b | → | NÃO | SIM | F2 | → | NÃO | SIM | 20 | H2 | → | NÃO | SIM | I2 | → | NÃO | SIM | 2 | J2 a | → | NÃO | SIM | 2 | | | | | |
| E2 | → | NÃO | SIM | NÃO SIM TRANSTORNO DE PÂNICO sem agorafobia ATUAL | | | | H3 | → | NÃO | SIM | I3 a | → | NÃO | SIM | 3 | J2 b | → | NÃO | SIM | 3 | | | | | | |
| E3 | → | NÃO | SIM | 4 | NÃO SIM TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL | | | | H4 | → | NÃO | SIM | I3 b | → | NÃO | SIM | 4 | J2 c | → | NÃO | SIM | 4 | | | | | |
| E4 a | → | NÃO | SIM | 5 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | H5 | → | NÃO | SIM | I3 c | → | NÃO | SIM | 5 | J2 d | → | NÃO | SIM | 5 | | | | | |
| E4 b | → | NÃO | SIM | 6 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | H6 | → | NÃO | SIM | I3 d | → | NÃO | SIM | 6 | J2 e | → | NÃO | SIM | 6 | | | | | |
| E4 c | → | NÃO | SIM | 7 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I3 e | → | NÃO | SIM | 7 | J2 f | → | NÃO | SIM | 7 | | | | | |
| E4 d | → | NÃO | SIM | 8 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I3 f | → | NÃO | SIM | 8 | J2 g | → | NÃO | SIM | 8 | | | | | |
| E4 e | → | NÃO | SIM | 9 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I4 a | → | NÃO | SIM | 9 | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ATUAL | | | | K2 a | | | | | → |
| E4 f | → | NÃO | SIM | 10 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I4 b | → | NÃO | SIM | 10 | J3 a | → | NÃO | SIM | 9 | K2 b | → | NÃO | SIM | 2 |
| E4 g | → | NÃO | SIM | 11 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I4 c | → | NÃO | SIM | 11 | J3 b | → | NÃO | SIM | 10 | K2 c | → | NÃO | SIM | 3 |
| E4 h | → | NÃO | SIM | 12 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I4 d | → | NÃO | SIM | 12 | J3 c | → | NÃO | SIM | 11 | K2 d | → | NÃO | SIM | 4 |
| E4 i | → | NÃO | SIM | 13 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I4 e | → | NÃO | SIM | 13 | J3 d | → | NÃO | SIM | 12 | K2 e | → | NÃO | SIM | 5 |
| E4 j | → | NÃO | SIM | 14 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I | → | NÃO | SIM | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL ATUAL | | | | K2 f | → | NÃO | SIM | 6 | |
| E4 k | → | NÃO | SIM | 15 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | I5 | → | NÃO | SIM | 14 | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | K2 g | → | NÃO | SIM | 7 | |
| E4 l | → | NÃO | SIM | 16 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL | | | | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA ATUAL | | | | | | |
| E4 m | → | NÃO | SIM | 17 | NÃO SIM AGORAFOBIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL | | | | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA ATUAL | | | | | | |
| E5 | → | NÃO | SIM | TRANSTORNO de Pânico Vida Inteira | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL | | | | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA ATUAL | | | | | | | |
| E6 | → | NÃO | SIM | Ataques de Pânico Vida Inteira | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL | | | | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA ATUAL | | | | | | | |
| E7 | → | NÃO | SIM | Transtorno de Pânico Atual | | | | NÃO SIM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL | | | | NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL | | | | NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL | | | | NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA ATUAL | | | | | | | |
| Especificar: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

L – SÍNDROME PSICÓTICA
PÁGINA 17

| | | | | |
|------|-----|-----|-----|----|
| L1 a | NÃO | SIM | SIM | 1 |
| L1 b | NÃO | SIM | SIM | 2 |
| L2 a | NÃO | SIM | SIM | 3 |
| L2 b | NÃO | SIM | SIM | 4 |
| L3 a | NÃO | SIM | SIM | 5 |
| L3 c | NÃO | SIM | SIM | 6 |
| L4 a | NÃO | SIM | SIM | 7 |
| L4 b | NÃO | SIM | SIM | 8 |
| L5 a | NÃO | SIM | SIM | 9 |
| L5 b | NÃO | SIM | SIM | 10 |
| L6 a | NÃO | SIM | SIM | 11 |
| L6 b | NÃO | SIM | SIM | 12 |

| | | | |
|---------------------------------|-----|-----|----|
| L7 a | NÃO | SIM | 13 |
| L7 b | NÃO | SIM | 14 |
| L8 b | NÃO | SIM | 15 |
| L9 b | NÃO | SIM | 16 |
| L10 b | NÃO | SIM | 17 |
| L11 | NÃO | SIM | |
| SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL | | | |
| L12 | NÃO | SIM | |
| SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA | | | |

| | | | |
|--|----------|-----|----|
| L13 a | → NÃO | SIM | |
| L13 b | → NÃO | SIM | 18 |
| L13 c | NÃO | SIM | |
| TRANSTORNO DO HUMOR Com características psicóticas ATUAL | | | |
| L13 d | NÃO | SIM | |
| TRANSTORNO DO HUMOR Com características psicóticas VIDA INTEIRA | | | |

M – ANOREXIA NERVOSA
PÁGINA 19

| | | | |
|-----------------------------------|----------|-----|---|
| M1 | → NÃO | SIM | 1 |
| M2 | → NÃO | SIM | 2 |
| M3 | → NÃO | SIM | 3 |
| M4 a | → NÃO | SIM | 4 |
| M4 b | → NÃO | SIM | 5 |
| M4 c | → NÃO | SIM | 6 |
| M5 | → NÃO | SIM | |
| M6 | → NÃO | SIM | 7 |
| NÃO SIM ANOREXIA NERVOSA ATUAL | | | |

| | | | |
|------|----------|-----|---|
| P1 a | NÃO | SIM | 1 |
| P1 b | NÃO | SIM | 2 |
| P1 c | NÃO | SIM | 3 |
| P1 d | NÃO | SIM | 4 |
| P1 e | NÃO | SIM | 5 |
| P1 f | NÃO | SIM | 6 |
| | → NÃO | SIM | |

N – BULIMIA NERVOSA
PÁGINA 20

| | | | |
|---|----------|-----|----|
| N1 | → NÃO | SIM | 8 |
| N2 | → NÃO | SIM | 9 |
| N3 | → NÃO | SIM | 10 |
| N4 | → NÃO | SIM | 11 |
| N5 | → NÃO | SIM | 12 |
| N6 | → NÃO | SIM | 13 |
| N7 | → NÃO | SIM | 14 |
| N8 | NÃO | SIM | |
| BULIMIA NERVOSA ATUAL | | | |
| NÃO SIM ANOREXIA NERVOSA Tipo compulsão periódica/purgativa ATUAL | | | |

P – I. PERSONA. ANTI SOCIAL
PÁGINA 22

| | | | |
|------|-----|-----|----|
| P2 a | NÃO | SIM | 7 |
| P2 b | NÃO | SIM | 8 |
| P2 c | NÃO | SIM | 9 |
| P2 d | NÃO | SIM | 10 |
| P2 e | NÃO | SIM | 11 |
| P2 f | NÃO | SIM | 12 |

NÃO SIM
TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL VIDA INTEIRA

O – T. ANSIEDADE GENERALIZADA
PÁGINA 21

| | | | |
|---|----------|-----|---|
| O1 | → NÃO | SIM | 1 |
| O1 b | → NÃO | SIM | 2 |
| O1 c | → NÃO | SIM | 3 |
| O2 | → NÃO | SIM | 4 |
| O3 a | → NÃO | SIM | 4 |
| O3 b | → NÃO | SIM | 5 |
| O3 c | → NÃO | SIM | 6 |
| O3 d | → NÃO | SIM | 7 |
| O3 e | → NÃO | SIM | 8 |
| O3 f | → NÃO | SIM | 9 |
| NÃO SIM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL | | | |

HAMILTON DEPRESSÃO

INICIAIS:

PROTOCOLO:

DATA: / /

1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, inutilidade)

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

2. SENTIMENTOS DE CULPA

- () 0 - Ausente
 () 1 - Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
 () 2 - Idéias de culpa ou 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.

3. SUICÍDIO

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

4. INSÔNIA INICIAL

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

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

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

6. INSÔNIA TARDIA

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

7. TRABALHO E ATIVIDADES

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

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

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

9. AGITAÇÃO

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

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

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

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

- Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:
 Gastrointestinais (boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação), cardiovasculares (palpitações, cefaléia), respiratórios (hiperventilação, suspiros), frequência urinária, sudorese
 () 0 - Ausente
 () 1 - Leve
 () 2 - Moderada
 () 3 - Grave
 () 4 - Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

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

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

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

14. SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, distúrbios menstruais)

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

15. HIPOCONDRIA

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

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

- A) Quando avaliada pela história clínica
 () 0 - Sem perda de peso.
 () 1 - Provável perda de peso associada à moléstia atual.
 () 2 - Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
 () 3 - Não avaliada.
 B) Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso
 () 0 - Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
 () 1 - Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
 () 2 - Mais de 1 Kg de perda por semana.
 () 3 - Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

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

TOTAL:

BAIXA

| | |
|----------------|-------|
| INICIAIS: | DATA: |
| Nº PROTOCOLO: | |
| ENTREVISTADOR: | |

| |
|---|
| GAF (pontuar a partir da escala) () |
|---|

| BPRS | |
|-------------|--------------|
| 1. | 11. |
| 2. | 12. |
| 3. | 13. |
| 4. | 14. |
| 5. | 15. |
| 6. | 16. |
| 7. | 17. |
| 8. | 18. |
| 9. | |
| 10. | TOTAL |

CGI – GRAVIDADE

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

- () 1 – Não está doente.
 () 2 – Muito leve.
 () 3 – Leve.
 () 4 – Moderada.
 () 5 – Acentuada.
 () 6 – Grave.
 () 7 – Extremamente grave.

CIRS (G) Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric

Instruções: **anote as descrições** dos problemas médicos que justifiquem a pontuação a cada item (se necessário use a página atrás)

Pontuação:

0: sem problema.

1: problema de média intensidade ou problema passado significativo.

2: morbidade ou incapacidade aguda ou que necessitem de terapia de primeira linha.

3: incapacidade severa ou constante ou doença crônica incontrolada.

4: necessidade de tratamento severo imediato ou extremo ou falência final de órgão ou grave comprometimento funcional.

| Sistema | Condição Clínica | Pontos |
|------------------------------|------------------|--------|
| Coração | | |
| Vascular | | |
| Hematopoiético | | |
| Respiratório | | |
| Otorrinolaringológico | | |
| Trato GI superior | | |
| Trato GI inferior | | |
| Fígado | | |
| Rim | | |
| Genito-urinário | | |
| Musculoesquelético/tegumento | | |
| Neurológico | | |
| Endócrino/metabólico/mama | | |
| Doença psiquiátrica | | |

ALTA

| | |
|----------------|-------|
| INICIAIS: | DATA: |
| Nº PROTOCOLO: | |
| ENTREVISTADOR: | |

| |
|---|
| GAF (pontuar a partir da escala) () |
|---|

| |
|---|
| CGI – GRAVIDADE Considerando a sua experiência com este tipo de problema, qual a gravidade da doença deste paciente no momento? () 1 – Não está doente. () 2 – Muito leve. () 3 – Leve. () 4 – Moderada. () 5 – Acentuada. () 6 – Grave. () 7 – Extremamente grave. |
|---|

| BPRS | |
|-------------|--------------|
| 1. | 11. |
| 2. | 12. |
| 3. | 13. |
| 4. | 14. |
| 5. | 15. |
| 6. | 16. |
| 7. | 17. |
| 8. | 18. |
| 9. | |
| 10. | TOTAL |

| |
|---|
| CIRS (G) Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric Revisar e incluir patologias diagnosticadas durante internação |
|---|

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

O objetivo deste estudo é avaliar no sangue o nível de algumas substâncias que podem estar alteradas em pessoas com problemas mentais. Você está sendo convidado a participar deste estudo.

Será feita uma coleta de amostra de sangue (10 ml), no momento da internação e de sua alta hospitalar. O sangue coletado será armazenado, para fins de pesquisa, e os riscos envolvidos neste procedimento são mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Além desta coleta de sangue, você fará uma avaliação psiquiátrica e psicológica, composta por entrevista e alguns questionários. A entrevista e o preenchimento dos questionários não envolvem maiores riscos e levará em torno de 40 minutos. Algumas perguntas podem trazer algum desconforto e você tem a liberdade de não respondê-las. Uma parte destas avaliações será repetida na sua alta e em 6 meses depois, por telefone. O nome do paciente será mantido em sigilo pelos pesquisadores, sendo estes dados utilizados apenas para esta pesquisa. Você não terá nenhum custo pela participação neste estudo.

Eu, _____, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma detalhada e clara. Recebi informações específicas sobre cada procedimento, dos desconfortos e riscos previstos, tanto dos benefícios esperados. Todas minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa de acordo com estas informações e a qualquer momento do estudo, sem que isto traga prejuízo ao meu atendimento.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial, sem identificação do paciente.

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

Em caso de dúvidas, entrar em contato com Dr. Marcelo Fleck ou com Dra. Neusa Sica da Rocha pelos telefones 33598294 ou 33598413. Serviço de Psiquiatria- HCPA Ramiro Barcelos, 2350- 4º andar, sala 400 N.

Autorizo o uso do material e das informações coletadas para uso em outros estudos futuros desde que aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação.

() Sim, autorizo.

() Não, não autorizo

Assinatura do paciente

Assinatura do investigador

Assinatura do responsável legal

Data:

Caso tenha dúvidas sobre questões éticas desta pesquisa, ligue para o Comitê de Ética em Pesquisa-HCPA, fone 51 33598304

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
09/03/2011
100265 TRV

APÊNDICE A – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO

1 ARTIGO COMPLETO PUBLICADO EM PERIÓDICO

VALDIVIA, LUCIANNE J; **ALVES, LUCAS PC**; ROCHA, NEUSA S. Spiritual Health and Life-Orientation Measure: Psychometric properties of the Brazilian Portuguese version. JOURNAL OF HEALTH PSYCHOLOGY, v. online, p. 135910531775161-11, 2018.

2 LIVROS PUBLICADOS

Alex Jones Flores Cassenote; **Lucas Primo de Carvalho Alves**. Principais Temas em Epidemiologia, 1. ed. São Paulo: Medcel Editora e Eventos LTDA, 2018. Vol. 3.

Alex Jones Flores Cassenote; **Lucas Primo de Carvalho Alves**. Principais Temas em Epidemiologia, 1. ed. São Paulo: Medcel Editora e Eventos LTDA, 2018. Vol. 4.

3 CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS

CORDIOLI, A. V.; **PRIMO DE CARVALHO ALVES, LUCAS**; VALDIVIA, LUCIANNE J; ROCHA, N. S. As principais psicoterapias: fundamentos teóricos, técnicas, indicações e contraindicações. In: Aristides Volpato Cordioli; Eugenio Horacio Grevet. (Org.). Psicoterapias - Abordagens atuais. 1ed.Porto Alegre: Artmed, 2018, v. 1, p. 25-45.

BRAGA, D. T.; PROVIN, M. X.; **PRIMO DE CARVALHO ALVES, LUCAS**. Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares e hipnose. In: Aristides Volpato Cordioli; Eugenio Horacio Grevet. (Org.). Psicoterapias - Abordagens atuais. 1ed.Porto Alegre: Artmed, 2018, v. 1, p. 265-281.

4 CAPÍTULOS DE LIVRO EM PRODUÇÃO

LOVATO, L. M.; **PRIMO DE CARVALHO ALVES, LUCAS**; MARCZYK, J; PROVIN, M. X.; LIMA, P. Psiquiatria. In: Elvino Barros. (Org.). Clínica Médica – Consulta Rápida. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

5 OUTROS TRABALHOS PUBLICADOS EM EVENTOS

Apresentado na Jornada CELG 2018 e premiado como melhor trabalho do evento:

SCHMITT JUNIOR, A. A. S.; **PRIMO DE CARVALHO ALVES, LUCAS**; ROCHA, N. S. Marcadores Inflamatórios séricos em Doença Mental Grave: diminuição de interleucinas 2 e 6 após tratamento de pacientes internados, 2018.

Apresentado no evento European Psychiatry:

Primo de Carvalho Alves, L., Rodrigues, A. A., Moreira Lima, F., Janovik, N., Sanguinetti Czepielewski, L., Mendes Ceresér, K. M., & Sica da Rocha, N. (2017). H-index may influence more than methodological variables for publication in high impact psychiatry journals – A systematic review. *European Psychiatry*, 41, S382. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.02.414

Apresentado no evento Lancet Summit

Primo de Carvalho Alves, L.; Rocha, N. S. (2018). Melancholic depressive features and their association with inflammatory markers among severely depressed inpatients – a cross-sectional study. P1.76

Schmitt Junior, A. A.; **Primo de Carvalho Alves, L.**; Rocha, N. S. (2018). Serum inflammatory markers in severe mental illness: decrease of interleukins 2 and 6 after inpatient treatment in a longitudinal prospective study. P1.42