

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento



TESE DE DOUTORADO

**Multidimensionalidade e heterogeneidade do fenótipo
depressivo – sua relação com trauma na infância**

Autor: Edgar Arrua Vares

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Porto Alegre, agosto de 2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento

TESE DE DOUTORADO

Multidimensionalidade e heterogeneidade do fenótipo depressivo – sua relação com trauma na infância

Autor: Edgar Arrua Vares

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Psiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para a obtenção do título de doutor em psiquiatria.

Porto Alegre, RS, Brasil

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Vares, Edgar Arrua
Multidimensionalidade e heterogeneidade do
fenótipo depressivo – sua relação com trauma na infância
/ Edgar Arrua Vares. -- 2015.
146 f.

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Depressão maior. 2. Dimensões de depressão. 3.
Trauma na infância. 4. Abuso emocional. 5.
Psicometria. I. Pio de Almeida Fleck, Marcelo ,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“O que há de mais próprio no conhecimento do psicopatologista advém do *trato* com as pessoas. O que, então, aprende, depende do modo com que se relaciona na respectiva situação e da maneira com que colabora terapêuticamente no processo de encontro, esclarecendo, ao mesmo tempo, a si mesmo e ao outro. Não percebe indiferentemente como na leitura de um dado. Exerce uma compreensão perceptiva na visão da alma.

Há um modo de estar presente no interior das outras pessoas que, por assim dizer, consiste numa tentativa de transformar a si mesmo numa espécie de arte de representação, mas carregada de substância. Há um modo de relacionar-se que se entrega e escuta sem violência, mas também sem desviar-se da realidade.

(...)

A repercussão na própria alma do que acontece no outro, exige, então, do pesquisador, que objetive pelo pensamento suas experiências. Comover-se ainda não é conhecer, mas apenas a fonte das intuições que trazem o material indispensável ao conhecimento.

Frieza e empatia não se devem opor e sim completar uma à outra. Somente a observação fria não vê o essencial. Ambas, numa ação recíproca, é que podem conduzir ao conhecimento. O psicopatologista, que realmente percebe, é uma alma vibrante, que domina constantemente suas experiências, elaborando-as racionalmente.”

(Jaspers, 1913; Psicopatologia Geral)

Agradecimentos

A realização de um doutorado é, como outros grandiosos projetos de uma vida, o resultado de tantas experiências, tantas pessoas, tantas e tão variadas influências, que, tão difícil quanto realizá-lo, é a tarefa de agradecer sem correr o risco de ser injusto.

Agradeço ao Prof. Marcelo Fleck. Por haver me aceito como seu aluno, pelo exemplo de retidão e ética que sempre demonstrou, pela enorme ajuda com seu pensamento claro e inteligente na minha formação como pesquisador.

Agradeço aos meus dois colegas de doutorado, e sobretudo amigos, Marco Antônio e Lucas. Pela incomensurável ajuda, nas mais variadas circunstâncias, e pela grande amizade demonstrada. Fica meu obrigado e meu abraço.

Agradeço ao Giovanni. Pela monstruosa ajuda com os artigos, por me ajudar a pensar cientificamente, pela generosidade em ajudar.

Agradeço ao meu amigo Raffael Massuda. Pelas agradáveis e estimulantes conversas sobre ciência, e sobre os mais diversos assuntos.

Agradeço às minhas queridas bolsistas, Fernanda Baeza, Diesa, Mariana, Manuela, Fernanda Costa, Sheila, Roberta. Pela ajuda hercúlea em etapas importantíssimas do projeto, e por serem capazes de deixar o ambiente mais leve e agradável.

Agradeço ao Prof. Sidnei Schestatsky. Pela minha formação como psiquiatra e psicoterapeuta.

Agradeço aos professores Cláudio Osório, Paulo Soares, Rogério Aguiar. Grandes professores.

Agradeço ao Jair. Pela parceria nesta caminhada.

Agradeço aos meus amigos Guilherme Mazzini, Vinícius Severo, Gustavo Schroeder, João Henrique e José Miguel. Pela amizade.

Agradeço à minha madrinha, Maria Eulália. Pelo exemplo como pesquisadora, e por ter ajudado a incutir em mim o desejo de descobrir.

Agradeço à minha tia Lourdes. Pelas aulas de história, pelos ensinamentos à beira da piscina, por ter me ensinado a ver as horas em relógio de ponteiro.

Agradeço à Jéssica. Pela paciência, pelas inúmeras revisões de texto, pelas inteligentes sugestões, pelo amor.

Agradeço ao meu pai e à minha mãe. Pela força ao longo de toda esta existência.

Agradeço à minha irmã, Fernanda. Por ser minha irmã.

Agradeço aos meus avós Fulgêncio e Miguelina.

Para a minha avó Miguelina,
obrigado por tudo.

Sumário

Abreviaturas e siglas.....	9
Resumo.....	11
Abstract (resumo em inglês).....	14
1. Apresentação.....	17
2. Introdução.....	20
2.1. Dimensões de depressão.....	27
2.2. Instrumentos psicométricos.....	31
2.3. Trauma na infância.....	34
3. Objetivos.....	42
4. Artigos.....	43
4.1. Artigo 1.....	44
4.2. Artigo 2.....	73
5. Considerações finais.....	103
6. Referências bibliográficas.....	107
7. Anexos.....	115

Abreviaturas e siglas

ADT – antidepressivos tricíclicos

BDI – Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*)

CFA – Análise Fatorial Confirmatória (*Confirmatory Factor Analysis*)

CID – Classificação Internacional de Doenças

CORE – *Core Assessment of Psychomotor Change*

CTQ – *Childhood Trauma Questionnaire*

DALYs – *disability adjusted life years*

DNA – ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*)

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ECT – eletroconvulsoterapia

EFA – Análise Fatorial Exploratória (*Exploratory Factor Analysis*)

GENDEP – *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression*

HDRS – Escala de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*)

IC – intervalo de confiança

IDO – enzima indolamina 2,3-dioxigenase (*indoleamine 2,3-deoxygenase enzyme*)

IRT – Teoria de Resposta ao Item (*Item Response Theory*)

ISRS – inibidores seletivos da receptação da serotonina

MADRS – Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*)

MIMIC – *Multiple Indicators Multiple Causes*

PROTHUM-HCPA – Programa de Transtornos do Humor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RDoC – *Research Domain Criteria*

RNA – ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*)

STAR*D – *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*

YLDs – *years lived with disability*

Resumo

A depressão é uma síndrome psiquiátrica prevalente, crônica, incapacitante e potencialmente letal. Ainda assim, há muitas críticas ao modelo de depressão maior apresentado no DSM e na CID – grande parte centrando-se na imprecisão de sua definição clínica, que resultaria na vasta heterogeneidade fenotípica apresentada.

Diversas alternativas já foram propostas na tentativa de reduzir essa heterogeneidade. Dentre essas, destacam-se duas abordagens: uma *categorial*, em que indivíduos são colocados em subcategorias separadas e mutuamente excludentes, e outra *dimensional*, em que sintomas são agrupados, dentro de diferentes complexos sintomatológicos (ou dimensões), que poderiam coexistir em diferentes graus em cada paciente de forma individual.

Os objetivos desta tese são: (a) propor um modelo que seja capaz de melhor abarcar a heterogeneidade clínica da síndrome depressiva – através da investigação de sua multidimensionalidade; e então, (b) testar a validade desse modelo, verificando sua associação com trauma infantil, um relevante fator de risco para depressão na vida adulta.

Esta tese compõe-se de dois artigos científicos, utilizando uma amostra ambulatorial de pacientes com depressão maior, atendidos em um serviço universitário de referência para o tratamento desse transtorno.

O artigo 1 (n=399) teve como objetivo explorar a dimensionalidade latente do constructo depressivo, integrando informações de instrumentos que medem depressão a partir de diferentes perspectivas: o Inventário de Depressão de Beck, a Escala de Depressão de Hamilton e o *Core*

Assessment of Psychomotor Change. Utilizaram-se os procedimentos de Análise Fatorial Exploratória (EFA) e Confirmatória (CFA) para a análise dos dados. Obtiveram-se seis fatores, organizados em ordem crescente de gravidade: 1) sexual, 2) cognitivo, 3) insônia, 4) apetite, 5) não-interatividade/retardo psicomotor e 6) agitação. Concluiu-se que a integração de sinais e sintomas, a partir das perspectivas de clínicos e pacientes, pode ser uma boa alternativa para a abordagem de questões clínicas e de pesquisa relativas à multidimensionalidade da síndrome depressiva.

O artigo 2 (n=217) investiga possíveis associações entre as dimensões de depressão encontradas no artigo 1 com história de trauma na infância. Investiga-se um fator geral de trauma, e também distintos subtipos: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional, através do *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) e dos procedimentos estatísticos *Path Analysis* e *Multiple Indicators Multiple Causes* (MIMIC). Encontrou-se associação entre trauma na infância e a dimensão cognitiva de depressão. Não foi encontrada associação de trauma com nenhuma outra das dimensões depressivas. Uma investigação das subdimensões de trauma revelou associação entre abuso emocional na infância e gravidade na dimensão cognitiva de depressão na vida adulta. Nenhum outro subtipo de trauma esteve associado à dimensão cognitiva, ou a nenhuma outra dimensão depressiva. Os resultados sugerem que trauma na infância, e especialmente abuso emocional, podem ser fatores de risco específicos para o desenvolvimento de sintomas cognitivos de depressão na vida adulta. Esses achados podem ter implicações terapêuticas e conceituais, tanto para a pesquisa quanto a prática clínica.

Esta tese contribui para um maior entendimento da heterogeneidade clínica da depressão maior, por meio de uma abordagem psicométrica que busca integrar informações através de distintas unidades de análise, e da sua relação com trauma na infância.

Abstract

Major depression is a prevalent, chronic, disabling, and potentially lethal psychiatric syndrome. Nevertheless, the model of depression presented in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the International Classification of Diseases has been the target of various critics – most of them centered on its imprecise clinical definition, which would be responsible for its vast phenotypical heterogeneity.

Many alternatives have been proposed in an attempt to reduce this heterogeneity. Broadly speaking, two approaches have been used: a *categorical* one, in which individuals are fit into subcategories that are separate and mutually exclusive, and a *dimensional* one, in which symptoms are grouped together within different symptom complexes (or dimensions) that may coexist to different degrees in individual patients.

This thesis has two objectives: (a) the proposal of a model that is capable of better apprehending the clinical heterogeneity of the depressive syndrome – through the investigation of its multidimensionality; and then, (b) testing the validity of this model by searching for associations between the proposed model and childhood trauma, a relevant risk factor for depression in adulthood.

Two scientific papers integrate this thesis. Both of them use a clinical sample of major depressive outpatients from a mood disorder unit located in a university hospital.

Paper 1 (n=399) explores the latent dimensionality of major depression, integrating information from instruments that measure depression from different perspectives: the Beck Depression Inventory, the Hamilton

Depression Rating Scale, and the Core Assessment of Psychomotor Change. Exploratory (EFA) and Confirmatory Factor Analysis (CFA) were used to investigate the underlying dimensions of depression. Item-level analysis revealed that the multidimensional depressive construct could be organized into a continuum of severity in the following ascending order: 1) sexual, 2) cognitive, 3) insomnia, 4) appetite, 5) non-interactiveness/motor retardation, and 6) agitation. An integration of both signs and symptoms, as well as the perspectives of clinicians and patients, might be a good clinical and research alternative for the investigation of multidimensional issues within the depressive syndrome.

Paper 2 (n=217) investigates the associations between a history of childhood trauma and the dimensions of depression found in paper 1. Path analysis and Multiple Indices Multiple Causes (MIMIC) models were used to investigate associations between general childhood trauma and childhood maltreatment modalities (i.e., emotional, sexual, and physical abuse; emotional and physical neglect) with dimensions of depression. Results showed that the overall childhood trauma index was uniquely associated with the cognitive aspects of depression, but not with any other depressive dimension. An investigation of childhood maltreatment modalities revealed that emotional abuse was consistently associated with depression severity in the cognitive dimension. These results suggest that childhood trauma, and specifically emotional abuse, could be significant risk factors for the subsequent development of the cognitive symptoms of major depression. These influences might be specific to this depressive dimension and not found

in any other dimension, which might have conceptual and therapeutic implications for both clinicians and researchers.

This doctoral thesis contributes to a better understanding of the clinical heterogeneity of major depression by means of a psychometric approach that seeks to integrate information through distinct unities of analysis, and through its relationship with childhood trauma.

1. Apresentação

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Multidimensionalidade e heterogeneidade do fenótipo depressivo – sua relação com trauma na infância”, apresentado ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, cuja banca foi composta pelos integrantes: Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira, Prof. Dr. Raffael Massuda, Prof. Dr. Maurício Kunz e Prof^a. Dr^a. Clarissa Severino Gama (suplente), em 25 de agosto de 2015.

Os dois estudos que integram esta tese foram desenvolvidos com pacientes ambulatoriais, atendidos no Programa de Transtornos do Humor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTHUM-HCPA), chefiado pelo Prof. Marcelo P. Fleck.

O artigo 1, intitulado “**Depression dimensions: integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients**”, explora a multidimensionalidade do transtorno *depressão maior*. Inovador nesse estudo é o fato de as dimensões depressivas não terem sido investigadas a partir da descrição sindrômica do DSM e da CID, ou de escalas individuais, e sim da integração de três instrumentos diversos para a avaliação de depressão: o Inventário de Depressão de Beck (BDI) – um instrumento de autoavaliação –, a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) – um instrumento de avaliação clínica medindo principalmente sintomas – e o *Core Assessment of Psychomotor Change* (CORE) – um instrumento de avaliação clínica medindo apenas sinais específicos (motores) de depressão. A BDI foi desenvolvida a partir de respostas clínicas de pacientes em psicoterapia, a HDRS foi construída com o objetivo de avaliar resposta a

medicamentos antidepressivos e o CORE foi desenvolvido com o objetivo de avaliar sinais clínicos e *necessariamente observáveis* de alterações psicomotoras indicativas de melancolia.

O artigo 2, intitulado “**Childhood trauma and dimensions of depression – a specific association with the cognitive domain**”, explora possíveis associações entre as dimensões de depressão encontradas no artigo 1 com trauma na infância, avaliado através do *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ). Buscam-se também associações entre as distintas dimensões depressivas e diferentes modalidades de trauma infantil: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Até onde sabemos, esse é um dos poucos estudos que procura investigar uma possível especificidade de trauma na infância (e de seus subtipos) em relação a dimensões de depressão.

O racional para a elaboração das questões de pesquisa dos artigos que integram esta tese foram: a limitada efetividade dos tratamentos para depressão, a baixa replicabilidade na identificação dos possíveis genes responsáveis, o limitado conhecimento no que se refere à fisiopatologia da depressão e o relevante papel desempenhado por trauma na infância no aumento do risco de depressão na vida adulta. O primeiro artigo procura identificar os fatores que compõem o constructo depressão maior, proporcionando fenótipos menos complexos em potencial e, portanto, mais acessíveis de serem estudados sob um ponto de vista empírico. O segundo artigo busca investigar associações entre esses fatores componentes e um fator de risco de reconhecida importância para depressão na vida adulta: trauma infantil.

Esta tese está organizada na ordem que segue: Apresentação, Introdução, Objetivos, Artigos 1 e 2, Considerações finais, Referências bibliográficas e Anexos. Note-se que as referências bibliográficas de cada artigo estão localizadas ao final de cada um deles, separadamente, e as demais referências estão listadas no final da tese.

2. Introdução

A depressão é uma condição clínica altamente prevalente, associada a significativa morbidade, consideráveis gastos em saúde, prejuízo funcional e comprometimento da saúde física (Kessler, Berglund et al. 2003, Luppá, Heinrich et al. 2007, Fleck, Berlim et al. 2009, Ferrari, Charlson et al. 2013). Em recente revisão sistemática, investigando a prevalência de depressão em estudos brasileiros, estimou-se, na população geral, uma prevalência de sintomas depressivos de 14%, prevalência de depressão maior ao longo do período de um ano de 8%, e, ao longo da vida, de 17%; todas as taxas foram mais altas em mulheres (Silva, Galvao et al. 2014). Dados epidemiológicos de estudos americanos e mundiais também evidenciam altas taxas de depressão na população geral (Kessler, Berglund et al. 2003, Ferrari, Charlson et al. 2013). Transtornos depressivos foram a segunda causa de *anos vividos com incapacidade* no ano de 2010 (na sigla em inglês, YLDs), segundo revisão sistemática recente investigando dados mundiais – depressão maior respondeu por 8,2% e distímia por 1,4% de YLDs globais (Ferrari, Charlson et al. 2013). Transtorno depressivo maior também esteve implicado em aumento da mortalidade, atuando como fator de risco para suicídio e cardiopatia isquêmica, explicando 16 milhões de *anos vividos ajustados para incapacidade* (na sigla em inglês, DALYs) devido a suicídio, e quase 4 milhões devido a cardiopatia isquêmica ao redor do mundo (Ferrari, Charlson et al. 2013).

A despeito de sua gravidade, e dos contínuos esforços em desenvolver-se alternativas terapêuticas mais eficazes, uma significativa parcela desses pacientes permanece sintomática, apesar dos tratamentos

instituídos (Rush, Trivedi et al. 2006, Kirsch, Deacon et al. 2008, Pigott, Leventhal et al. 2010). No maior ensaio clínico já conduzido para avaliar-se resposta a tratamento antidepressivo, o STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), envolvendo inicialmente 3.671 pacientes de uma amostra populacional representativa, as taxas de remissão para os estágios 1, 2, 3 e 4, respectivamente, foram de 38,8%, 30,6%, 13,7% e 13%, e a taxa cumulativa de remissão foi de 67% (Rush, Trivedi et al. 2006). O que levou os autores a concluírem que, à medida que mais estágios de tratamento são requeridos, menores são as taxas de remissão, e a sugerirem a necessidade de identificar-se sequências de tratamento em múltiplos estágios para pacientes individuais e de alternativas terapêuticas que sejam mais amplamente efetivas (Rush, Trivedi et al. 2006). Dadas as altas taxas de abandono em todos os estágios, ressalta-se a importância de objetivar a remissão o mais rápido possível, enquanto o paciente estiver em tratamento (Rush, Warden et al. 2009).

Acerca das razões que poderiam estar implicadas na dificuldade para encontrar-se tratamentos mais efetivos para a depressão maior, destacam-se algumas, dentre as quais: a maneira como o transtorno é conceitualizado e operacionalizado no DSM e na CID (Parker 2005); a forma com que suas variações são mensuradas e avaliadas em ensaios clínicos (Salum, Manfro et al. 2011); e a falha em levar-se em conta fatores de risco específicos na predição de seu planejamento diagnóstico e terapêutico (Nemeroff, Heim et al. 2003).

Primeiramente, a concepção vigente do *constructo* depressão maior nos manuais oficiais é tema de importantes controvérsias (Insel and Charney

2003, Regier, Narrow et al. 2013, Uher, Payne et al. 2014). Conforme notado por Parker e Brotchie, a depressão é subdividida em múltiplos subgrupos: alguns categoriais (e.g., psicótico, melancólico, catatônico), alguns etiológicos (e.g., pós-parto, sazonal) e outros dimensionais (envolvendo gravidade, cronicidade e persistência) (Parker and Brotchie 2009). Entretanto, a utilidade desses distintos especificadores em de fato assistir nas escolhas terapêuticas é bastante questionável e limitada (Parker 2008, Harald and Gordon 2012). Tomando-se como exemplo o descritor “melancólico”, e investigando-se como ele é de fato constituído, verifica-se que se trata de um especificador menos categorial do que seu texto oficial poderia sugerir (Parker and Brotchie 2009). Na verdade, dos oito critérios que o compõem, quatro deles são compartilhados com os mesmos critérios que fazem parte da definição diagnóstica de depressão maior (anedonia, insônia terminal, agitação ou retardo psicomotor e perda de peso). Logo, trata-se de um “especificador que não especifica”. A lógica sugeriria que houvesse um conjunto de critérios para definir a categoria geral, e outro, distinto, para a subcategoria específica (Parker and Brotchie 2009). Portanto, quaisquer estudos clínicos que levassem em conta essa definição de melancolia como preditor de resposta a tratamento estariam fadados ao fracasso (Taylor and Fink 2008, Parker and Brotchie 2009). Na prática, temos que depressão maior é, essencialmente, concebida como uma entidade única, variando apenas em intensidade e apresentando alguns especificadores que pouco auxiliam nas escolhas terapêuticas e nas investigações etiológicas e fisiopatológicas (Parker 2000, Parker 2008, Parker and Brotchie 2009, Harald and Gordon 2012).

Outro ponto relevante, e igualmente relacionado à definição de depressão maior, é a heterogeneidade fenotípica observada. Conforme percebido por Fried e Nesse, excetuando-se o critério 1 (humor deprimido), todos os demais incluem ao menos dois sub-sintomas, sendo que três deles (os critérios 3, 4 e 5) podem ser preenchidos tanto por aumento quanto por diminuição (critérios desagregados) (Fried and Nesse 2014). O significado prático disso é que dois indivíduos qualificando-se para o mesmo diagnóstico de depressão maior podem não apresentar um único sintoma em comum. Levando-se em conta apenas os nove critérios do DSM-5, 227 combinações (significando perfis sintomáticos variados) seriam possíveis. Se levássemos em conta os critérios desagregados, ou então ainda os sub-sintomas nos oito critérios mencionados (exceto humor deprimido), esse número aumentaria exponencialmente. A substancial variabilidade sintomatológica entre indivíduos, em que todos qualificam-se para a mesma rubrica diagnóstica, questiona o status da entidade *depressão maior* como uma síndrome clínica consistente, e oferece uma possível explicação para a dificuldade em documentar-se respostas diferenciadas a tratamentos (Fried and Nesse 2014). Estudos de campo recentes, com o objetivo de testar a confiabilidade dos diagnósticos do DSM-5, colocaram a depressão maior entre as categorias diagnósticas com confiabilidade questionável, com um coeficiente kappa interavaliadores de 0,28 (IC de 95% entre 0,20 e 0,35) (Regier, Narrow et al. 2013). Concluiu-se que a marcada heterogeneidade dos pacientes que preencheram critérios para depressão, e sua taxa de comorbidades com outros transtornos, estiveram associadas a seus baixos índices de confiabilidade diagnóstica (Regier, Narrow et al. 2013). Recentemente, na

transição da versão DSM-IV-TR para a DSM-5, foi adicionado o termo “desesperança” aos descritores subjetivos de humor deprimido. Interpretado literalmente, um sujeito reportando desesperança, mas não tristeza, preencheria o critério de humor do DSM-5, mas não do DSM-IV, como notado por Uher et al. (Uher, Payne et al. 2014). Ocorre que, na maioria das escolas psicopatológicas, desesperança é vista como fenomenologicamente distinta de humor deprimido (Greene 1989, Beck, Steer et al. 1993). A desesperança pode ocorrer na ausência de humor deprimido, e vice-versa (Joiner, Steer et al. 2001, Marsiglia, Kulis et al. 2011). Como exemplo, em um ensaio clínico envolvendo mais de 800 pacientes com depressão maior, 11% deles informaram se sentir tristes, mas não desencorajados em relação ao futuro ou sem esperanças, e 8% declararam se sentir desencorajados em relação ao futuro ou sem esperanças, mas não tristes (Uher, Farmer et al. 2008, Uher, Payne et al. 2014). Uma vez que humor deprimido é um dos critérios exigidos para o diagnóstico, e um percentual de indivíduos declara se sentir sem esperanças na ausência de humor deprimido, esta pequena mudança irá ampliar as fronteiras diagnósticas (Uher, Payne et al. 2014). Poderá também reduzir sua confiabilidade, uma vez que alguns clínicos poderão aceitar a nova definição proposta no DSM-5, e outros, não, continuando a se basear em seus conhecimentos psicopatológicos prévios (Uher, Payne et al. 2014). Ou seja, uma mudança aparentemente irrelevante tem o potencial de complicar ainda mais esse quadro da heterogeneidade e confiabilidade clínicas da depressão maior.

Em segundo lugar, a forma como gravidade de depressão e resposta a tratamento são mensuradas e avaliadas em ensaios clínicos é outro fator em

potencial a explicar as razões para as dificuldades em encontrar-se tratamentos mais efetivos para depressão maior. Em uma metanálise que incluiu dados de seis estudos e avaliou um total de 718 pacientes – e usou a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) como métrica – concluiu-se que a magnitude do benefício do uso de medicação antidepressiva sobre placebo em pacientes com sintomas de depressão de leve a moderada seria mínima ou inexistente (Fournier, DeRubeis et al. 2010). Entretanto, conforme notado por Salum et al., outra possibilidade é que a HDRS não seria capaz de mensurar de forma adequada intensidade de sintomas depressivos e resposta a tratamento (Salum, Manfro et al. 2011). Se uma escala for composta sobretudo por itens que medem sintomas observados em depressões de moderada a muito graves, esse instrumento terá grandes dificuldades em discriminar casos leves e moderados, uma vez que estes tenderiam a apresentar escores baixos em todos os itens, em um “efeito chão” (*floor effect*) (Salum, Manfro et al. 2011). Seria como “usar um termômetro industrial para medir a temperatura de um bebê”. Há evidências, derivadas de estudo de base comunitária, que demonstram especificamente que alguns itens da HDRS-17 não são efetivos em discriminar gravidade de depressão, em particular nos níveis leve e moderado (Santor and Coyne 2001). Outro aspecto apontado é o fato da HDRS possuir um escore máximo de 52, e depressões de leve a moderadas terem, por definição e convenção, escores menores do que 13 e 18 pontos, respectivamente (Salum, Manfro et al. 2011). Como em ensaios clínicos de antidepressivos há uma taxa clássica de resposta a placebo que varia entre 20 e 40%, isso reduziria consideravelmente a margem para que um efeito real dos antidepressivos

sobre placebo aparecesse, dado o reduzido número de pontos disponíveis nessa faixa intermediária de gravidade (Salum, Manfro et al. 2011).

Em terceiro lugar, a falha em levar-se em conta fatores de risco específicos no seu planejamento diagnóstico e terapêutico, e que poderiam predizer respostas diferenciadas a tratamento, é outro possível fator a explicar as razões para as dificuldades em encontrar-se tratamentos mais efetivos. Essa questão foi explorada em um ensaio clínico envolvendo 681 pacientes, em que 226 foram tratados com nefazodona, 228 receberam psicoterapia e 227 receberam tratamento combinado de nefazodona mais psicoterapia (Nemeroff, Heim et al. 2003). No geral, a efetividade dos tratamentos com nefazodona em monoterapia e psicoterapia sem medicação foi similar e significativamente menor do que o tratamento envolvendo a sua combinação. Entretanto, naqueles pacientes com história de trauma na infância, a psicoterapia sem medicação foi significativamente superior em efetividade ao tratamento em monoterapia com nefazodona. Além disso, a combinação de ambos nesse subgrupo específico de pacientes foi apenas ligeiramente superior à psicoterapia. O que sugere que um histórico de trauma infantil poderia ser um fator importante a predizer resposta diferenciada a tratamento em pacientes com depressão maior (Nemeroff, Heim et al. 2003). Em outro estudo, pacientes em tratamento para depressão e com histórico de abuso na infância demonstraram pior resposta a terapia interpessoal do que a terapia cognitiva ou tratamento medicamentoso (Harkness, Bagby et al. 2012). Além disso, trauma infantil predisse risco de recorrência em menor intervalo de tempo para todas as modalidades de tratamento (Harkness, Bagby et al. 2012).

Portanto, as razões para a eficácia limitada dos tratamentos antidepressivos, e do avanço claudicante das pesquisas que buscam melhor elucidar aspectos etiológicos e fisiopatológicos da depressão, poderiam não estar relacionados de forma exclusiva a limitações nas pesquisas farmacológicas, bioquímicas e genéticas. Poderiam relacionar-se, também, à falha em se definir fenótipos capazes de melhor prever resposta a tratamento, ou então, e da mesma forma, à falha em se definir fenótipos mais adequados a explorações etiológicas e fisiopatológicas (Cuthbert and Insel 2013, Buhler, Seemuller et al. 2014). Outra fonte de limitações em potencial seriam os instrumentos utilizados para se diagnosticar e mensurar depressão, e para se definir resposta a tratamento (Salum, Manfro et al. 2011). Outra possibilidade, ainda, estaria relacionada ao fato de a maioria dos estudos de intervenção em depressão não levar em conta a possibilidade de respostas diferentes de tratamento em pacientes com fatores de risco específicos.

Na opinião de Parker, não sendo o conceito *depressão maior* intrinsecamente válido, e tampouco útil em fornecer o esclarecimento necessário sobre etiologia e resposta a tratamento, tanto a pesquisa em psiquiatria quanto a prática clínica poderiam se beneficiar de um movimento para “além da depressão maior” (Parker 2005).

2.1. Dimensões de depressão

A depressão é considerada um constructo multidimensional, baseado em uma série de estudos psicométricos que examinaram diferentes escalas que avaliam depressão (Fleck, Chaves et al. 2004, Korszun, Moskvina et al.

2004, Shafer 2006, Uher, Farmer et al. 2008, Vrieze 2014). Os sinais e sintomas que compõem a síndrome depressiva incluem alterações tão variadas quanto humor deprimido, diminuição na capacidade de sentir prazer em uma série de atividades, alterações neurovegetativas (de apetite, peso, sono, ritmos circadianos), alterações cognitivas (culpa, pessimismo, etc.), alterações na atividade psicomotora, entre outras. No entanto, há mais de 30 anos a depressão é tratada pela nosologia psiquiátrica oficial como uma síndrome única, representando uma via final comum de uma série de fatores etiológicos e fisiopatológicos (Akiskal and McKinney 1973, Korszun, Moskvina et al. 2004).

A depressão é provavelmente resultante de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais (Kendler 1998). Crucial para a identificação dos genes que lhe confeririam suscetibilidade seria a adequada definição de seu fenótipo (ou de seus possíveis fenótipos relacionados). Duas abordagens gerais, conforme notado por Korszun et al., têm sido utilizadas para refinar a busca de fenótipos mais apropriados a estudos genéticos: uma *categorial*, em que indivíduos são colocados em subcategorias separadas e mutuamente excludentes, e outra *dimensional*, em que sintomas são agrupados, dentro de diferentes complexos sintomatológicos (ou dimensões), que poderiam coexistir em diferentes graus em cada paciente individualmente (Korszun, Moskvina et al. 2004). Em um estudo envolvendo 1.034 pacientes com episódios recorrentes de depressão, incluindo 475 pares de irmãos, uma Análise Fatorial Exploratória (EFA), confirmada posteriormente por meio de uma Análise Fatorial Confirmatória (CFA) em uma amostra independente de 485 pacientes, identificou quatro fatores interpretáveis de depressão

(Korszun, Moskvina et al. 2004). Foram encontradas correlações significativas para três dessas quatro dimensões entre pares de irmãos, o que sugeriria um substancial componente familiar, e talvez genético, na etiologia dessas dimensões. Assim, dimensões de sintomas em particular poderiam representar a ação de genes ou de grupo de genes que poderiam resultar em um fenótipo característico. Como notado pelos autores, esses achados, além de revelarem uma definição fenotípica mais refinada para estudos genéticos moleculares de depressão, também poderiam ser úteis em pesquisas psicofarmacológicas, em que o desenvolvimento de novas drogas poderia ser facilitado pela dissecção da atual definição “monolítica” de depressão em complexos sintomáticos componentes (Hyman and Fenton 2003, Korszun, Moskvina et al. 2004). Definição, aliás, apenas em aparência monolítica, uma vez que chama pelo mesmo nome fenótipos tão variados como mencionado anteriormente (Fried and Nesse 2014).

O termo “endofenótipo” foi utilizado em 1966 por John e Lewis para descrever características fenotípicas internas em insetos e que não seriam prontamente observáveis (em oposição a “exofenótipo”), tendo sido então adaptado à psiquiatria de maneira análoga por Gottesman e Shields para descrever características na esquizofrenia (John and Lewis 1966, Gottesman and Shields 1973). Na posterior definição de Gottesman e Gould, “endofenótipos” seriam “componentes mensuráveis, invisíveis ao olho desarmado”, e que localizar-se-iam “ao longo da via entre a doença e seu genótipo”, “podendo ser neurofisiológicos, neuroanatômicos, cognitivos ou neuropsicológicos” (Gottesman and Gould 2003). Endofenótipos representariam “pistas mais simples às alterações genéticas subjacentes do

que a síndrome clínica propriamente, promovendo a visão de que os diagnósticos psiquiátricos poderiam ser decompostos ou desconstruídos, o que poderia resultar em análises genéticas mais diretas – e exitosas” (Gottesman and Gould 2003). O racional por trás dessa abordagem é a ideia de que fenótipos mais complexos (a síndrome clínica ou o transtorno) estariam associados a um número maior de genes do que fenótipos mais simples, como, por exemplo, agrupamentos menores de sinais e sintomas. Teoricamente, haveria uma relação direta entre a complexidade do fenótipo, o número de genes implicados e a dificuldade na análise genética. Portanto, agrupamentos sintomatológicos menores poderiam ser alternativas mais úteis para estudos genéticos de depressão maior (Hasler, Drevets et al. 2004, Hasler and Northoff 2011).

Uher et al., em estudo clínico multicêntrico envolvendo 811 pacientes com depressão unipolar de moderada a grave, investigou a hipótese de que antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) seriam igualmente eficazes no tratamento da depressão (Uher, Maier et al. 2009). Preliminarmente, não se observou diferença de eficácia entre escitalopram e nortriptilina nas três escalas originalmente utilizadas: a Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), a Escala de Depressão de Hamilton (HRSD) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Entretanto, os resultados que se basearam num modelo envolvendo três dimensões (humor observado, sintomas cognitivos e sintomas neurovegetativos), oriundos dessas três escalas integradas, revelou vantagens específicas para cada fármaco: humor observado e sintomas cognitivos melhoraram mais com escitalopram do que com nortriptilina,

enquanto que sintomas neurovegetativos melhoraram mais com nortriptilina do que com escitalopram. Esses resultados sugerem a possível vantagem de se utilizar uma abordagem dimensional, derivada de análise psicométrica integrando diferentes escalas, para determinar-se vantagens relativas no uso de medicações antidepressivas individuais (Uher, Maier et al. 2009).

Há evidência de que fatores ambientais, como eventos estressores, estariam associados a maior gravidade em dimensões específicas de sintomas depressivos, e também a respostas diferenciadas a tratamento (Keers, Uher et al. 2010).

Portanto, potencialmente, há uma série de vantagens na utilização de medidas dimensionais para a avaliação do fenótipo depressivo. Dimensões de depressão poderiam representar pistas mais simples às alterações genéticas subjacentes, como mencionado em relação ao conceito de endofenótipos (Gottesman and Gould 2003, Hasler, Drevets et al. 2004, Hasler and Northoff 2011). Poderiam servir para serem testadas como possíveis fatores preditores de resposta a tratamento (Uher, Maier et al. 2009). E, igualmente, poderiam ser utilizadas na investigação de fatores de risco que pudessem ser dimensão-específicos (Keers, Uher et al. 2010).

2.2. Instrumentos psicométricos

De acordo com Uher et al., uma medida válida e confiável de gravidade de depressão seria necessária para julgar-se a necessidade de cuidados em saúde, avaliar-se resposta a tratamento e informar investigações etiológicas (Uher, Farmer et al. 2008). Entretanto, embora uma série de escalas esteja disponível, a concordância entre elas é

frequentemente inadequada, e nenhum instrumento pode ser considerado como sendo o padrão-ouro para medir depressão (Uher, Farmer et al. 2008, Gelaye, Tadesse et al. 2014, Pettersson, Bostrom et al. 2015). Em metanálise investigando resposta a tratamento psicoterápico através de instrumentos de autoavaliação e de avaliação clínica, os resultados mostraram que resposta a tratamento foi significativamente superior quando mensurada através de instrumentos clínicos do que de autoavaliação (Cuijpers, Li et al. 2010). Uher et al. alertam para estas duas importantes questões: primeiro, a distinção entre escalas de auto e heteroavaliação (avaliação clínica), e segundo, a complexidade dimensional da depressão maior (Uher, Farmer et al. 2008).

Em relação à primeira questão, tradicionalmente, há uma tendência a se considerar que instrumentos de avaliação clínica forneceriam medidas mais válidas e objetivas do que instrumentos de autoavaliação (Prusoff, Klerman et al. 1972). Entretanto, existem também evidências contrárias a essa noção (Edwards, Lambert et al. 1984, Greenberg, Bornstein et al. 1992, Rush, Trivedi et al. 2005). Em dois grandes estudos avaliando resposta a tratamento para depressão maior, o GENDEP (*Genome-based Therapeutic Drugs for Depression*) e o STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), envolvendo 811 e 4.041 pacientes, respectivamente, escores obtidos através de instrumentos de autoavaliação contribuíram mais para a predição de resposta do que aqueles obtidos através de instrumentos de avaliação clínicos (Uher, Perlis et al. 2012). Vários autores propõem a integração desses dois métodos de avaliação, uma vez que cada um poderia prover informações únicas, que seriam impossíveis de se obter através de cada escala individualmente (Steer 1987, Sayer 1993, Uher, Farmer et al.

2008, Uher, Perlis et al. 2012). Por exemplo, enquanto alguns sintomas necessitariam da observação clínica para sua correta avaliação (e.g., retardo psicomotor), outros, de natureza mais íntima (e.g., libido), poderiam se beneficiar mais de avaliações realizadas através de escalas de autoavaliação (Uher, Farmer et al. 2008). Há evidências de que desfechos medidos através de instrumentos de auto e heteroavaliação não são equivalentes, e de que quando cada um é utilizado de forma isolada, perdem-se informações clínicas relevantes (Steer 1987, Sayer 1993, Uher, Perlis et al. 2012, Braun, Gregor et al. 2013).

Em relação à segunda questão, a complexidade dimensional da depressão, Uher et al. propõem que, em sendo a depressão um constructo multidimensional, ela seria provavelmente melhor avaliada através da integração de escalas que mensurariam diferentes aspectos de seu fenótipo (Uher, Farmer et al. 2008). Situação análoga verificamos na avaliação neuropsicológica do constructo *inteligência*, em que são utilizados diferentes instrumentos com o objetivo de melhor abarcar as suas distintas dimensões (Fernandez-Abascal and Martin-Diaz 2015). Uma importante questão implicada é que, segundo a teoria psicométrica clássica, diferentes sintomas teriam o mesmo “peso” na definição da gravidade de uma síndrome depressiva (DeVellis 2006). Por exemplo, um paciente apresentando-se com diminuição de apetite seria avaliado como tendo uma depressão de mesma gravidade da de outro apresentando-se com ideação suicida, descontados os demais sintomas. O diagnóstico de depressão maior no DSM é baseado na contagem de sintomas: cinco de nove são requeridos para o diagnóstico. Embora essa seja uma maneira fácil e prática para decidir-se sobre um

diagnóstico, há evidências de que o escore total de sintomas apresenta apenas fraca correlação com medidas de gravidade de depressão e de prejuízo funcional (Lux, Aggen et al. 2010). Sintomas como perda de interesse, sentimentos de desvalia e pensamentos suicidas contribuem muito mais fortemente para indicadores de gravidade e de prognóstico, do que sono ou apetite, por exemplo (Uher, Farmer et al. 2008, Lux, Aggen et al. 2010, Uher, Perlis et al. 2012, Uher, Payne et al. 2014). Métodos estatísticos alternativos, tais como a Teoria de Resposta ao Item (IRT), que procura verificar o quão informativo é cada item de uma escala em uma determinada amostra, poderiam fornecer soluções úteis a esse problema (Embretson and Reise 2000). Métodos de IRT baseiam-se em probabilidades de respostas individuais, e têm o potencial de estimar a gravidade da depressão independentemente de quais itens forem selecionados (Cappelleri, Jason Lundy et al. 2014). Portanto, embora um escore único de depressão possa ser atraente para propósitos de praticidade, a síndrome depressiva é complexa, e, especialmente em contextos de pesquisas etiológicas e clínicas, é provável que seja melhor descrita em termos de várias dimensões relacionadas (Uher, Farmer et al. 2008).

2.3. Trauma na infância

São consistentes as evidências relacionando o impacto de trauma na infância no risco subsequente de desenvolvimento de depressão na vida adulta (Kendler, Kuhn et al. 2004, Heim, Newport et al. 2008, Brietzke, Kauer Sant'anna et al. 2012, Scott, McLaughlin et al. 2012, Dias, Sales et al. 2014, Hornung and Heim 2014, Martins, Von Werne Baes et al. 2014). As

evidências de que esse seria um verdadeiro fator causal para risco futuro de depressão são igualmente fortes (Kendler and Aggen 2014). Segundo Heim et al., trauma infantil é um potente fator de risco para o desenvolvimento de depressão na vida adulta, particularmente quando em resposta a um estresse adicional (Heim, Newport et al. 2008). Entretanto, nem todas as depressões estão relacionadas a trauma na infância, e seus resultados sugerem a existência de subtipos de depressão biologicamente distinguíveis em função de sua presença, e que seriam também responsivas a diferentes tipos de tratamento (Nemeroff, Heim et al. 2003, Heim, Newport et al. 2008). Há também evidências de interações entre genes e ambiente, assim como de que determinados polimorfismos genéticos moderariam se indivíduos que tenham sofrido estresse quando crianças desenvolveriam ou não depressão na vida adulta (Caspi, Sugden et al. 2003).

Diversos estudos, ao longo dos últimos 20 anos, foram capazes de demonstrar a relação entre trauma na infância e uma variabilidade em termos de gravidade, padrão de sintomas e curso clínico na depressão (Friis, Wittchen et al. 2002, Gibb, Chelminski et al. 2007). Trauma na infância esteve associado a um início mais precoce de sintomas depressivos, maior risco de suicídio e de comportamentos de automutilação e maior cronicidade e risco de comorbidades, quando comparado a pacientes depressivos sem esse histórico (Zlotnick, Mattia et al. 2001, Gladstone, Parker et al. 2004). Abuso físico ou sexual na infância associou-se a depressão com características psicóticas (Gaudiano and Zimmerman 2010).

Verificam-se achados semelhantes em populações não-ocidentais: abuso sexual associou-se fortemente a recorrência de depressão em

mulheres chinesas, havendo também relação entre a gravidade do abuso sexual (não-genital, genital e intercurso completo) e o risco de recorrência de depressão, evidenciando-se um efeito dose-resposta (Chen, Cai et al. 2014). Essas mulheres com história de abuso sexual também apresentaram um início mais precoce de episódios depressivos e episódios com maior tempo de duração (Chen, Cai et al. 2014). Todas as formas de abuso sexual estiveram significativamente associadas a ideação ou tentativa de suicídio, e a sentimentos de culpa e de desvalia – sintomas pertencentes a uma dimensão mais *cognitiva* de depressão (Chen, Cai et al. 2014).

À vasta quantidade de evidências atestando o importante papel exercido por trauma na infância para um risco futuro de depressão, contrapõe-se o limitado conhecimento sobre que fatores mediarão essa relação. Classicamente, o modelo cognitivo de Beck propõe que certas interpretações negativas das experiências, as chamadas cognições depressivas, poderiam produzir sintomas de depressão (Beck 1979). Sugere-se que, particularmente, três tipos de cognições depressivas seriam importantes a esse respeito: uma visão negativa em relação a si próprio, ao mundo e ao futuro. Os sintomas de depressão, então, se desenvolveriam influenciados por esses pensamentos. Segundo esse modelo, as experiências infantis teriam relevante papel no desenvolvimento de padrões cognitivos mal-adaptativos (ou esquemas), que mais tarde influenciariam essas cognições depressivas (Beck 2008). Há evidências recentes de que trauma na infância poderia contribuir de forma substancial para problemas interpessoais na idade adulta (que refletiriam padrões cognitivos disfuncionais), e de que diferentes tipos de abuso e negligência infantis

teriam influências específicas sobre dimensões de sintomas e padrões de relacionamento interpessoais (Huh, Kim et al. 2014). Um histórico de abuso físico na infância estaria mais relacionado a um padrão interpessoal dominante do que submisso na idade adulta, e trauma emocional teria mais influência em problemas interpessoais em pacientes adultos com transtornos depressivos e ansiosos do que trauma físico (Huh, Kim et al. 2014).

Na psicanálise, o trabalho clássico sobre depressão é Luto e Melancolia, de Sigmund Freud (Freud 1915). Nesse trabalho, Freud assinala que, em contraste com a perda consciente da pessoa que experimenta um luto normal, no melancólico existe, além disso, a perda de um objeto inconsciente (Machado 2015). A libido permanece orientada para o ego, onde se produz a identificação com o objeto perdido. No luto normal, o mundo torna-se pobre e vazio, ao passo que na situação patológica, o próprio melancólico se sente empobrecido e depreciado. A perda tem efeitos sobre seu ego, que se dissocia entre uma parte que dirige críticas a outra, como se a tomasse por objeto. Essa instância crítica que se separou do ego, Freud chamou de consciência moral, e seriam os lamentos do melancólico, na verdade, acusações contra o objeto perdido. Embora nesse trabalho original já houvesse referência a uma perda, uma situação traumática, portanto, a teoria psicanalítica evoluiu, incorporando diversas outras ideias a seu arcabouço conceitual sobre as origens da depressão. Teorias posteriores, como a de Kohut, embora não tratando primariamente da depressão, puseram em relevo a necessidade do *self* de dispor de objetos empáticos no desenvolvimento de sua autoestima normal, destacando também as questões de apego nos problemas posteriores envolvendo o processo de separação-

individualização (Kohut 1971). Bowlby, ao criar e desenvolver sua teoria do apego, fundada em uma perspectiva desenvolvimental e adaptativa, teve influência significativa sobre os modelos psicanalíticos de depressão (Machado 2015). De variadas formas, a psicanálise também evoluiu no sentido de reconhecer cada vez mais a importância de experiências infantis adversas na patogênese da depressão.

No campo das neurociências, também surgiram importantes candidatos a mediadores desta relação trauma – depressão. Além da hipótese monoaminérgica clássica, outras duas grandes hipóteses têm ganhado importância na explicação da fisiopatologia da depressão: as hipóteses inflamatória e neurotrófica (Schiepers, Wichers et al. 2005, Calabrese, Molteni et al. 2009, Maes, Yirmiya et al. 2009, Castren 2014). A hipótese inflamatória sugere que estressores ambientais, assim como condições orgânicas, poderiam desencadear depressão através de processos inflamatórios, envolvendo citocinas, proteínas de fase aguda, ativação de resposta imune inata, entre outros (Dantzer, O'Connor et al. 2008, Maes, Yirmiya et al. 2009). A hipótese neurotrófica tem ganhado corpo com base em diversas evidências, de estudos pré-clínicos e clínicos, de que a depressão poderia estar associada a anormalidades estruturais em distintas áreas do cérebro, assim como a defeitos de comunicação intercelulares (Frodl and O'Keane 2013, Castren 2014, Zhao, Du et al. 2014). As citocinas, oriundas da resposta inflamatória, poderiam afetar a atividade cerebral de variadas formas, inclusive através da modulação do metabolismo de neurotransmissores e de mecanismos neurotóxicos (Cattaneo, Macchi et al. 2015). Como exemplo, as citocinas podem induzir a enzima 2,3-

dioxigenase (IDO), que degrada o triptofano, precursor da serotonina, em cino-renina, que, uma vez convertida a ácido quinolínico, pode levar à neurotoxicidade através da ativação do sistema glutamatérgico (Myint and Kim 2014). As citocinas também já demonstraram reduzir o suporte neurotrófico e a neurogênese em várias áreas do cérebro, particularmente no hipocampo (Hashmi, Butt et al. 2013, Williamson and Bilbo 2013). Essa cascata de eventos pode finalmente contribuir para uma redução na plasticidade neuronal (Cattaneo, Macchi et al. 2015).

A plasticidade neuronal é um conceito que faz referência a uma série de mecanismos de funcionamento cerebral, que acarretam na sua capacidade de perceber, se adaptar e responder a outra série de estímulos externos e internos (Cattaneo, Macchi et al. 2015). Imagina-se que esses mecanismos possam estar defeituosos na depressão, o que poderia estar implicado na sua patogênese (Duman and Monteggia 2006, Calabrese, Molteni et al. 2009). Um importante corpo de evidências já foi capaz de demonstrar que o estresse pode levar a um prejuízo dos mecanismos de plasticidade neuronal (McEwen, Eiland et al. 2012, Bohacek, Farinelli et al. 2015). Embora a associação entre eventos estressores precoces e depressão possa ocorrer através de diversos processos biológicos, uma série de estudos tem apontado para um papel da inflamação ou uma maior sensibilidade à resposta inflamatória na sua patogênese (Danese, Moffitt et al. 2008, Danese, Moffitt et al. 2009, Slopen, Koenen et al. 2014, Cattaneo, Macchi et al. 2015). Pacientes deprimidos com história de estresse na infância demonstraram uma resposta inflamatória aumentada quando reexpostos a estresses fisiológicos agudos na idade adulta (Pace, Mletzko et

al. 2006). Existe a proposta de um modelo, sugerindo que o estresse ocorrido em um período particularmente sensível do desenvolvimento, enquanto o sistema imune é ainda altamente plástico, poderia ficar como que “gravado” no funcionamento das células que regulam a resposta inflamatória, o que geraria, então, um estado pró-inflamatório crônico ao longo da vida (Miller and Chen 2007). De que exata maneira trauma infantil poderia gerar um “fenótipo pró-inflamatório” é uma questão ainda em aberto, mas é provavelmente o resultado da desregulação de complexas redes biológicas que seriam afetadas por essas experiências (Cattaneo, Macchi et al. 2015). Dentro dessa ideia, o estudo de processos epigenéticos (metilação de DNA, modificação de histonas, expressão de RNAs aberrantes) poderia ajudar a esclarecer esses mecanismos, uma vez que a epigenética opera na interface entre a carga genética de um indivíduo e os fatores ambientais que o cercam (Maffioletti, Tardito et al. 2014, Cattaneo, Macchi et al. 2015, Provencal and Binder 2015). Dentre as distintas modificações epigenéticas possíveis, a metilação de DNA é uma das mais bem caracterizadas como resultante de experiências infantis adversas, o que poderia explicar a persistência do efeito desses eventos precoces até a idade adulta, tornando o sujeito mais vulnerável a estresses subsequentes ao longo da vida (Essex, Boyce et al. 2013). O termo “epigenética” refere-se a mudanças duradouras na expressão gênica sem que haja alterações na sequência do DNA.

Tomadas em conjunto, essas considerações podem ter relevância para a classificação dos transtornos depressivos, sugerindo a possibilidade de um grupo heterogêneo de transtornos etiologicamente distintos. Desta forma, trauma na infância e seus diferentes subtipos poderiam ser um fator

adicional a contribuir para a vasta heterogeneidade do fenótipo depressivo, ainda que os mecanismos que mediarão essa relação estejam longe de ser suficientemente esclarecidos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Desenvolver e testar um modelo baseado em diferentes dimensões da sintomatologia depressiva.

3.2. Objetivos específicos

a) Extrair dimensões de sintomas depressivos a partir de escalas de auto e heteroavaliação, utilizadas na literatura, através de Análise Fatorial Exploratória (artigo 1).

b) Avaliar as possíveis associações entre a variável *trauma na infância*, e seus subtipos, com as dimensões extraídas das escalas de auto e heteroavaliação (artigo 2).

4. Artigos

4.1. Artigo 1

“Depression dimensions: integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients.”

Publicado no periódico Plos One, fator de impacto atual 3,53, em 27 de agosto de 2015.

Depression dimensions: integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients

Edgar Arrua Vares^{1*}, Giovanni Abrahão Salum¹, Lucas Spanemberg^{1,2}, Marco Antônio Caldieraro¹, Marcelo P. Fleck¹

¹Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Department of Psychiatry, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

*Corresponding Author

E-mail: edgar.avares@gmail.com (EAV)

Abstract

Background: Several studies have recognized that depression is a multidimensional construct, although the scales that are currently available have been shown to be limited in terms of the ability to investigate the multidimensionality of depression. The objective of this study is to integrate information from instruments that measure depression from different perspectives – a self-report symptomatic scale, a clinician-rated scale, and a clinician-rated scale of depressive signs – in order to investigate the multiple dimensions underlying the depressive construct.

Methods: A sample of 399 patients from a mood disorders outpatient unit was investigated with the Beck Depression Inventory (BDI), the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and the Core Assessment of Psychomotor Change (CORE). Exploratory Factor Analysis (EFA) and Confirmatory Factor Analysis (CFA) were used to investigate underlying dimensions of depression, including item level analysis with factor loadings and item thresholds.

Results: A solution of six depression dimensions has shown good-fit to the data, with no cross-loading items, and good interpretability. Item-level analysis revealed that the multidimensional depressive construct might be organized into a continuum of severity in the following ascending order: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation.

Conclusion: An integration of both signs and symptoms, as well as the perspectives of clinicians and patients, might be a good clinical and research alternative for the investigation of multidimensional issues within the depressive syndrome. As predicted by theoretical models of depression, the

melancholic aspects of depression (non-interactiveness/motor retardation and agitation) lie at the severe end of the depressive continuum.

Introduction

Major depressive disorder (MDD) has increasingly been considered a multidimensional construct (Uher, Perlis et al. 2012, Li, Aggen et al. 2013, Vrieze 2014). There is some preliminary evidence showing that different MDD dimensions might originate from different etiologies (Korszun, Moskvina et al. 2004), and that some particular symptom dimensions might predict poor outcomes with antidepressant treatment (Uher, Perlis et al. 2012). Therefore, methods to properly assess the multidimensionality of MDD could assist the exploration of etiological investigations and lead to advances in treatment choice. Although there are several studies investigating the dimensions underlying MDD using a variety of symptomatic scales and statistical methods (Fleck, Chaves et al. 2004, Shafer 2006, van Loo, de Jonge et al. 2012, Vrieze 2014), evidence for the number and structure of depressive symptoms is still a matter of debate (van Loo, de Jonge et al. 2012).

Previous evidence is limited in a number of important ways. *First*, depression-rating scales are generally constructed based on theoretical grounds and designed for particular aims, such as to evaluate treatment response in clinical trials. Therefore, it is unlikely that a single rating scale would be able to capture the detailed phenomenological heterogeneity of MDD (van Loo, de Jonge et al. 2012). It has been recently suggested that individual symptomatic scales might have insufficient item coverage to account for the multidimensionality of depression. For example, Brouwer et al. (Brouwer, Meijer et al. 2013), while studying the Beck Depression Inventory (BDI), found that the total scale score variation reflected some multidimensionality, but not enough to justify the scoring of subscales.

Therefore, although theoretical and empirical views of MDD recognize the importance of multidimensionality for the depressive syndrome, available symptomatic scales might be limited in their ability to provide a proper multidimensional assessment because of their insufficient item content.

Second, in many clinical and research situations scales are often used in populations different than the ones they were designed for. The Hamilton Depression Rating Scale (HRSD) has been shown to be composed of sub-dimensions (Fleck, Chaves et al. 2004). However, as it is a scale developed for assessing the severity of depression in clinically depressed patients, it may lack items that covers symptoms more commonly encountered in less severe forms of depression (Salum, Manfro et al. 2011).

Third, there is no clearly established consensus in regards to which would be the best way of evaluating the multidimensionality of depression. One might hypothesize that different depression dimensions might benefit from different perspectives. For example, as noted by Uher et al. (Uher, Farmer et al. 2008), while some signs might be better evaluated by clinical observation (e.g., psychomotor agitation), some symptoms might be better assessed by clinical interview (e.g., guilt), and finally other symptoms may be more easily assessed by self-report because of their intimate nature (e.g., sexual symptoms). Therefore, integration of clinically evaluated signs (frequently ignored in the literature) and symptoms with both patient and clinician reported symptoms might allow for a better evaluation of different aspects of depression, which cannot be reached by way of each specific perspective individually. There is evidence (Uher, Perlis et al. 2012, Braun, Gregor et al. 2013) that self-reported and clinician-rated outcomes are not

equivalent, and that each of these two ratings may provide distinctive information that may be relevant to clinical prognosis. The absence of a gold standard for the assessment of depression led some authors (Steer 1987, Sayer 1993, Uher, Perlis et al. 2012) to suggest that both of these assessment modalities should be combined, since each of them may provide unique non-redundant information that complements the other in predicting treatment outcomes. A large meta-analysis examining the effect sizes of psychotherapy for adult depression included only studies in which both a self-reported and a clinician-rated instrument were used (Cuijpers, Li et al. 2010). Results showed that clinician-rated instruments presented significant higher effect size than self-reported instruments from the same studies (Cuijpers, Li et al. 2010).

Finally, the total scores of the rating scales conceal multidimensionality. Current practices rely solely on summing up scale items, in accordance with Classical Test Theory methods, which assume that all items from a scale measure the latent construct with equal accuracy (parallelism). This does not seem to be a realistic assumption. In fact, it is improbable that each item from depression scales will discriminate depression severity equally well in every person from a given population (Castro, Trentini et al. 2010). As a practical example of this situation, one depressed patient presenting suicidal thoughts and another patient presenting a decrease in appetite will score the same, with no room to differentiate these ratings. Therefore, analysis strategies that aim to investigate differential item contributions to the multidimensional aspects of depression might provide

valuable information to clinicians and researchers when rating the severity of depression.

These limitations are addressed in a large sample of outpatients with MDD. We integrate information from three instruments that target different aspects of the depressive syndrome: the 21-item Beck Depression Inventory (BDI), a self-reported patient rated scale; the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), a clinician-rated symptom and sign scale; and the Core Assessment of Psychomotor Change (CORE), which is a clinician-rated inventory for depression signs. The BDI was developed based on records of statements made by individuals with depressive disorders during psychotherapeutic sessions (Beck, Ward et al. 1961), which results in a large proportion of its items being focused on the cognitive symptoms of depression. The HDRS was developed and validated for use with psychiatric inpatients presenting unipolar and bipolar affective disorders (Hamilton 1967), which results in many of its items assessing symptoms more commonly encountered in more severely affected depressive patients; furthermore, the HDRS is a scale that seems to cover a significant proportion of the depressive phenomena. Therefore, by choosing these two instruments, in addition to one being self-reported and the other clinician-rated, we intended to integrate these two different clinical perspectives: instruments assessing different profiles of depressive symptoms. A third and significant aspect, not sufficiently well appraised by both of these scales, is psychomotor disturbance. The HDRS has only two items assessing psychomotor disturbance by direct observation, and the BDI has none. It would be natural to consider that an instrument that is based on direct observation would better access signs of

psychomotor disturbance. The CORE measure meets this goal, since it is an operationalized observer-rated instrument evaluating cognitive processing disorders (non-interactiveness), agitation, and motor retardation (Parker 2000). Another important asset of the CORE instrument is the way it was developed: following strictly scientific and cogent ideas about melancholia (Parker 1996), and not as an instrument merely designed for assessing the effectiveness of antidepressant medications. First, an Exploratory Factor Analysis (EFA) is performed in order to obtain a fine-grained description of the three scales covariance structure (the latent dimensionality of the three instruments comprised), and then, differential items contributions are estimated using Confirmatory Factor Analysis (CFA).

The advantages of combining clinician and self-rated signs and symptoms of depression in a dimensional analysis are: 1) having more items in total – what in turn will provide more items per dimension, allowing more proper scoring of these dimensions; 2) integrating different perspectives of measurement – putatively, self-rated scales more sensitive to subjective symptoms, and clinician-rated scales more sensitive to objective signs of depression; 3) a more comprehensive assessment than it would be possible by means of each instrument separately.

This is mostly an exploratory work. Nonetheless, we would expect probably finding a psychomotor dimension (with items from the CORE and HDRS), a cognitive dimension (with items mostly from the BDI), and a mood dimension (with items from the BDI and HDRS).

Materials and Methods

Sample selection

Patients from a general hospital tertiary outpatient depression unit were invited to participate in the study. The inclusion criteria consisted of a primary diagnosis of major depressive disorder (MDD), as defined by the DSM-IV and ICD-10, and assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (M.I.N.I. Plus), Brazilian version (Amorim 2000). The M.I.N.I. Plus is a more detailed version than its original one, that helps mainly with the diagnosis of psychotic and mood DSM-IV disorders, and explores other clinical diagnoses not covered in the shorter version. The exclusion criteria included a history of manic or hypomanic episodes, a neurological disorder that could hamper the assessment of psychomotor disturbance, and not being able to understand the self-rated instruments. Five hundred eighty patients referred from the primary care system from July 2009 to June 2013 with a presumptive diagnosis of unipolar major depressive disorder were invited to participate in the study, and 399 patients accepted participation and met the inclusion criteria. Of these 580 patients, 22 did not accept to participate, 40 did not meet the criteria for major depressive episode according to M.I.N.I. Plus, 20 did not complete the diagnostic interview, 32 were not able to fill out the self-reported questionnaires, and 67 had a history of manic or hypomanic episodes. This research was approved by the Ethic Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). All patients provided a written informed consent form, which had been previously approved by the institutional review board from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Measurement instruments

The Brazilian Portuguese version (Gorenstein and Andrade 1996) of the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward et al. 1961) was utilized. The BDI is a 21-item self-reported patient rated scale evaluating symptoms of depression. In addition, it is among the most extensively used self-rated instruments in clinical and research settings (Gorenstein, Andrade et al. 1999). It has been widely translated into many languages, and its Brazilian Portuguese version has shown psychometric properties comparable to its English version, with a Cronbach's alpha of 0.88 for depressed patients and 0.81 for controls (Gorenstein and Andrade 1996). The 21 items, each scored on a scale of 0 to 3, address the following issues: 1) sadness, 2) future pessimism, 3) lack of enjoyment, 5) guilt, 6) feelings of being punished, 7) disappointment with oneself, 8) self-blame, 9) suicidal thoughts, 10) crying, 11) irritability, 12) interest in people, 13) making decisions, 14) appearance, 15) work, 16) sleep, 17) tiredness, 18) appetite, 19) weight loss, 20) health anxiety, and 21) interest in sex.

The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960) version used in the present study is a 17-item clinician rated scale evaluating signs and symptoms of depression (Hamilton 1967). It is one of the most utilized instruments worldwide for the assessment of the severity of the depressive syndrome (Bagby 2004). The HDRS was developed in the late 1950s with the objective of evaluating the effectiveness of antidepressant treatment, although it has come to be considered by many to be the gold standard for the measurement of depression. In spite of this, more current evidence has suggested that its psychometric properties and validity present some important limitations, which are mainly related to its lack of

unidimensionality, having items that do not cover the full spectrum of the depressive syndrome, and items loosely related to the DSM concept of depression (Bagby 2004, Salum, Manfro et al. 2011). The 17 items, with their range of responses, address the following issues: 1) depressed mood (0-4), 2) feelings of guilt (0-4), 3) suicide (0-4), 4) early insomnia (0-2), 5) middle insomnia (0-2), 6) late insomnia (0-2), 7) work and activities (0-4), 8) psychomotor retardation (0-4), 9) agitation (0-4), 10) psychological anxiety (0-4), 11) somatic anxiety (0-4), 12) gastrointestinal somatic symptoms (0-2), 13) general somatic symptoms (0-2), 14) genital symptoms (0-2), 15) hypochondriasis (0-4), 16) weight loss (0-2), and 17) insight (0-2). The ratings covered the 1-week period prior to the interview.

The Core Assessment of Psychomotor Change (CORE) (Parker 1996) is an 18-item clinician rated scale evaluating psychomotor signs of depression. The utilized version was culturally adapted and translated into Brazilian Portuguese, and then applied by our group in accordance with the guidelines from the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Wild, Grove et al. 2005). The process utilized has been described elsewhere using another scale as an example (Baeza, Caldieraro et al. 2010). It is intended to be used when a primary diagnosis of major depression has been made, and to differentiate the melancholic from the non-melancholic subtype (Parker 1996). Ratings are based on subjects' observed behavior during the interview, and not on subjective feelings (Parker 1996). Furthermore, being that the instrument rates subtle observed behavioral differences, clinical experience with depressive and other psychiatric and medical patients is necessary. Signs should first be judged to be categorically

present or absent (quality), and then, if present, to be graded in severity (quantity). A score of 0 indicates that the sign is absent or trivial, while scores of 1 to 3 indicate definite presence with increasing severity. This is in line with the author's conceptualization of melancholic depression, as a categorical-dimensional disorder (Parker 2000). The items on the standard CORE rating form are intentionally presented in random order. It is assumed that there is a main factor underpinning the CORE (non-interactiveness), which splits into retardation and agitation factors. Six items represent the non-interactiveness factor in the CORE measure, 7 items represent the retardation factor, and 5 items represent the agitation factor. Finally, the CORE comprises 18 items, each scored 0-3, and divided into three subscales representing the three above-mentioned factors. The non-interactiveness items are: 1) non-interactiveness (item 1), 2) non-reactivity (item 4), 3) inattentiveness (item 8), 4) poverty of associations (item 12), impaired spontaneity of talk (item 16), and length of verbal responses (item 7). The retardation items are: 1) slowed movement (item 13), 2) facial immobility (item 2), 3) body immobility (item 10), 4) postural slumping (item 3), 5) delay in motor activity (item 15), 6) delay in responding verbally (item 6), and 7) slowing of speech rate (item 17). The agitation items are: 1) facial apprehension (item 5), 2) facial agitation (item 9), 3) motor agitation (item 11), 4) stereotyped movement (item 18), and 14) verbal stereotypy (item 14).

Diagnostic procedures

Three psychiatrists (EAV, MAC and LS), experienced in the evaluation and treatment of depression, conducted the clinical assessments. All

psychiatrists had 6 years of medical school and at least 3 years of psychiatric training, with a minimum of six months of training with the assessment instruments. The psychiatrists were trained with an informational video before using the CORE. With the aim of increasing inter-rater reliability, the three psychiatrists together performed the first six months of assessments. Medical students delivered the self-reported questionnaires, and when patients were not able to respond them by themselves due to vision disturbances or illiteracy, the medical students were instructed to read them aloud and explain any misunderstood item (assisted application). The medical students were instructed not to interpret the items for the patients.

Statistical Analysis

The aim of factor analysis is to determine the number and nature of latent variables (factors) that are responsible for the variation and covariation among a series of observed measurements (indicators) (Brown 2006). Since no previous studies have investigated dimensions of depression using both patient and clinician-rated scales using symptoms and signs of depression, an Exploratory Factor Analysis (EFA) was performed. Being that we were dealing with categorical variables, we used the robust weighted least squares (WLSMV) as an estimator for both the EFA and CFA (Brown 2006), implemented with Mplus 7.0 (Muthén and Muthén 2012).

For the EFA, the selection of the number of factors took into account the scree plot of eigenvalues, items cross-loadings, statistical indices, and theoretical interpretability according to models proposed by Uher et al (Uher, Farmer et al. 2008) and Parker et al (Parker 1996). The statistical indices

taken into account were: chi-square, comparative fit index (CFI), Tucker-Lewis index (TLI), root mean square error of approximation (RMSEA), and standardized root mean square residual (SRMR). To demonstrate good fit to the data, research suggests that an estimated model should have SRMR values close to .08 or below, RMSEA values close to .06 or below, and CFI and TLI values close to .95 or greater (Hu and Bentler 1999). With the objective of fostering interpretability (maximize high loadings, minimize low loadings) the EFA was performed using the Geomin rotation. Stevens (Stevens 2002) recommends interpreting only factor loadings with an absolute value greater than 0.4, which would explain around 16% of the variance in the variable; thus, only items with factor loadings over 0.4 were considered. Theoretical and clinical interpretability, and significance of the factors, were likewise taken into account for selecting the number of factors. After selection of the best model, a Confirmatory Factor Analysis (CFA) was performed in order to investigate the adjustment of the model to our sample, along with model-based item factor loadings and thresholds. The CFA model was fitted to polychoric correlations using as estimator and goodness-of-fit indices the same parameters mentioned above (for the EFA), except for using the WRMR instead of the SRMR, which should be near or below .9 (Muthén and Muthén 2012). CFA can also be used to investigate the latent dimensionality of categorical outcomes. Factor loading indicates how well the item reflects the underlying dimension and how well the item performs in terms of discriminating subjects within the latent trait. The factor loading also informs the relative contribution that each item makes for the latent variable, which means that the higher the factor loading, the stronger the association

between them will be. Threshold parameters reflect the standardized level of depression severity at which subsequent response options become more probable than the previous option. CFA with categorical indicators is equivalent to Item Response Theory (IRT), with factor loadings analogous to item discrimination parameters, and item thresholds to item difficulty parameters or item location parameters.

According to Brown (Brown 2006), a common sequence in scale development and construct validation is to conduct CFA as the next step after latent structure has been explored using EFA. Still, the researcher frequently encounters a poor-fitting CFA solution because of the potential sources of misfit that are not present in EFA (e.g., indicator cross-loadings and residual covariances usually fixed to zero). Therefore, because of the restrictions commonly imposed on the factor solution when moving from the EFA to the CFA, a deterioration of the goodness-of-fit indices can usually be expected. Yet, the procedure of EFA within the CFA framework can be a useful precursor to CFA that allows the researcher to explore measurement structures more fully before moving into a confirmatory framework – this approach represents an intermediate step between EFA and CFA that provides substantial information important in the development of realistic confirmatory solutions (Brown 2006).

Results

The final sample consisted of 399 patients with unipolar depression. Socio-demographic and clinical characteristics of the sample are presented in Table 1. The BDI and HDRS mean scores indicated severe depression, and

the CORE mean score indicated non-melancholic depression; these mean scores relates to the total sample.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of the sample (n=399).

Age, mean (+SD)	49.84 (11.13)
Female gender, n (%)	350 (87.6%)
Years of education, mean (+SD)	7.37 (3.65)
Ethnicity, n (%)	
White	303 (75.9%)
Others	92 (24.1%)
BDI, mean (+SD)	33.68 (10.25)
HDRS, mean (+SD)	20.37 (5.40)
CORE, mean (+SD)	5.19 (5.07)

Legend: BDI, 21-item Beck Depression Inventory; HDRS, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; CORE, Core Assessment of Psychomotor change.

Exploratory Factor Analysis (EFA)

The result of the scree plot (see Fig. 1) with the 56 items of the composite of the three scales (BDI, HDRS and CORE) favored a solution of six factors, with the following goodness-of-fit indices for this solution: a chi-square of 1829.205, a CFI of 0.931, a TLI of 0.912, a RMSEA of 0.035, and a SRMR of 0.074. Although it is not indicative of a perfect fit, these indices can be considered to be performing reasonably well for such a complex construct. With the objective of attaining a pragmatic equilibrium between model fit and applicability, the solution of six factors was favored in relation to others with more factors. Whereby, despite presenting better goodness-of-fit indices, the clinical interpretability was not as consistent as the one with six factors. In addition, solutions with 7-10 factors presented a high number of cross-loading and dimensions that were not clearly interpretable. Just one item presented a cross-loading: item CORE 9 (facial agitation) loaded on both factors 1 and 3 (but since this item loaded much better in one factor than in the other, this item was retained). The item CORE 18 was excluded because of its reduced

frequency (98.5% of ratings = 0). A total of 13 items were later discarded because they did not load on any factor. Solutions from 2 to 10 factors were tested, and they are presented as Supporting Information (S1 File).

Figure 1. Exploratory Factor Analysis (EFA) eigenvalues. Legend: Horizontal axis: number of factors; vertical axis: factor *eigenvalues*. The six-factor solution provided the most parsimonious and interpretable description.

The first factor was an insomnia factor, with items from HDRS and BDI; the second factor was a motor retardation/non-interactiveness factor, essentially with items from the CORE; the third factor was an agitation factor, again with most items from the CORE, and two more items from the HDRS; the fourth factor was a cognitive factor, basically with items from the BDI; the fifth and sixth factors were an appetite and a sexual factor, respectively, with a mix of items from HDRS and BDI. The six-factor solution is presented in Table 2.

Table 2. Exploratory Factor Analysis six-factor solution.

Scale / Item	Item dimension (Uher / Parker)	Item content	Factor loadings					
			Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6
HAM6	Sleep	insomnia late	.637	-.011	.014	.096	.169	-.047
HAM5	Sleep	insomnia middle	.593	.029	-.014	.155	.075	-.003
BDIQ16	Sleep	insomnia	.440	.015	-.085	.221	.088	.060
CORE17	Retardation	slowing of speech	.033	.915	-.148	-.134	.077	-.102
HAM8	none	psychomotor	-.008	.905	-.101	-.109	.105	-.078
CORE6	Retardation	delayed verbal	.080	.897	.039	-.097	-.075	.031
CORE16	Non-interactiveness	talk impaired	-.033	.856	.013	.114	-.058	-.091
CORE7	Non-interactiveness	shortened verbal	.006	.851	.060	.009	-.074	-.143
CORE13	Retardation	slowed movement	.125	.795	-.219	-.097	.089	.098
CORE12	Non-interactiveness	poverty of associations	-.041	.786	.075	-.008	-.130	-.084
CORE2	Retardation	facial immobility	-.097	.769	-.037	.072	.113	.035
CORE1	Non-interactiveness	non-interactiveness	-.152	.769	-.037	.067	-.068	.123
CORE10	Retardation	bodily immobility	-.012	.729	-.079	.124	.035	-.144
CORE15	Retardation	delayed motor activity	.044	.725	-.111	.008	-.139	.237
CORE4	Non-interactiveness	non-reactivity	-.014	.688	.229	.144	.089	.029
CORE8	Non-interactiveness	inattentiveness	-.023	.534	.276	-.081	-.187	.157
CORE9	Agitation	facial agitation	.494	-.052	.776	-.047	-.072	-.030
CORE11	Agitation	motor agitation	-.015	-.095	.887	.077	.064	-.244
HAM9	Anxiety	agitation	-.076	-.107	.798	-.010	.017	-.214
CORE5	Agitation	facial apprehension	.337	.207	.705	-.080	.031	.021
CORE14	Agitation	verbal stereotypy	-.021	.058	.624	.099	-.166	.164
HAM10	Anxiety	anxiety psychological	.301	.076	.564	-.057	.021	.049
BDIQ5	Pessimism	feelings of guilt	.078	-.020	-.115	.825	.012	-.326
BDIQ3	Pessimism	feelings of failure	.045	.022	.030	.724	-.054	.028
BDIQ7	Pessimism	disappoint in myself	.031	.093	.082	.659	.005	-.057
BDIQ6	Pessimism	feelings of punishment	.159	-.035	.017	.621	.003	-.160
BDIQ8	Pessimism	critical of myself	.187	.006	-.010	.591	-.035	-.061
BDIQ9	Pessimism	suicidal thoughts	-.067	.068	.138	.585	.158	.018
BDIQ12	Interest-activity	lost interest in people	-.067	-.068	-.072	.571	.119	.125
BDIQ13	Interest-activity	difficulties in decisions	.049	.080	.033	.565	.025	.017
BDIQ1	none	feelings of sadness	-.026	.043	.047	.561	.040	.142
BDIQ2	Pessimism	hopelessness	-.095	-.063	-.097	.540	-.038	.262
BDIQ4	Interest-activity	anhedonia	-.026	-.150	-.060	.502	-.028	.089
HAM3	Mood	suicide	-.094	.141	.192	.486	.162	-.001
BDIQ14	Pessimism	unattractiveness (feel.)	.136	-.013	.078	.480	-.123	.068
HAM2	Pessimism	feelings of guilt	.105	-.002	.002	.416	-.017	-.313
HAM16	Appetite	weight loss	.033	-.010	-.023	-.085	.902	-.001
BDIQ19	Appetite	weight loss	.073	-.031	.009	.014	.727	-.071
HAM12	Appetite	GI symptoms	.039	.146	.038	.030	.660	.116
BDIQ18	Appetite	worse appetite	-.042	.031	.027	.176	.589	.189
HAM14	Interest-activity	genital symptoms	.173	-.164	.070	.009	.040	.663
BDIQ21	Interest-activity	loss of libido	.039	-.184	-.035	.114	.093	.636
BDIQ15	Interest-activity	working difficulties	-.016	.217	.027	.275	.046	.331
BDIQ17	Interest-activity	tiredness	-.051	.025	.016	.274	.000	.300
HAM13	Interest-activity	somatic symptoms	.110	.144	-.107	.084	-.030	.283
BDIQ10	none	crying	-.069	.191	-.027	.241	-.005	.223
BDIQ11	none	irritation	-.020	-.035	.008	.253	.046	.174
BDIQ20	none	worry physical	.215	.107	-.029	.246	-.034	.173
HAM11	Anxiety	anxiety somatic	.145	.032	.107	-.062	.053	.138
HAM15	Anxiety	hypochondriasis	.379	.035	.001	.044	-.134	.135
HAM1	Mood	depressed mood	.109	.395	.306	.095	.063	.133
HAM7	Interest-activity	work and activities	-.214	.333	.048	.207	.148	.064
HAM4	Sleep	insomnia early	.380	-.053	-.011	.120	-.045	.057
HAM17	none	insight	-.094	.078	.013	-.004	-.026	-.038
CORE3	Retardation	postural slumping	.122	.348	.276	.097	.026	-.104

Legend: HAM, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; BDI, 21-item Beck Depression Inventory; CORE, Core Assessment of Psychomotor change. The items that did not enter the models by Uher and Parker are coded in the "none" item dimension category.

Confirmatory Factor Analysis (CFA)

The CFA was performed with the resulting 44 items from the EFA six-factor solution. The goodness-of-fit indices are as follows: a chi-square of 1480.451, a CFI of 0.909, a TLI of 0.903, a RMSEA of 0.041, and a WRMR of 1.260. There was a deterioration of the goodness-of-fit indices when comparing the CFA to EFA, because of the restrictions imposed on the model. Nevertheless, this deterioration was not to the degree that it would severely compromise the acceptability of the fit. The resulting factors, with their corresponding factor indicators and factor loadings, as well as their threshold parameters and item locations, are presented in Table 3. Most factor loadings scored high on their respective latent factors, meaning strong association with their purported depression dimension. Item threshold parameters provide insight in regards to the relative location of the item along the latent factor of depression. Briefly, item-level analysis revealed that the multidimensional depressive construct could be organized into a continuum of severity in the following ascending order: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation.

Table 3. Confirmatory Factor Analysis with factor loadings and response option thresholds.

Depression dimension	Item content	Factor loading	Response option thresholds				Loc	R2
			B1	B2	B3	B4		
Insomnia								
HAM5	insomnia late	0.665	-0.424	0.079			0.172	0.44
HAM6	insomnia middle	0.678	-0.387	0.326	2.80		0.913	0.45
BDIQ16	insomnia	0.709	-1.491	-0.226	0.27		-0.482	0.50
Non-interactiveness / Motor Retardation								
CORE17	slowing of speech	0.722	1.046	1.750	2.80		1.865	0.52
HAM8	psychomotor retard.	0.794	0.060	1.102	2.43		1.197	0.63
CORE6	delayed verbal	0.764	-0.148	0.559	1.95		0.787	0.58
CORE16	talk impaired	0.872	0.849	2.004	2.80		1.884	0.76
CORE7	shortened verbal	0.853	1.014	2.107			1.560	0.72
CORE13	slowed movement	0.522	0.983	2.325			1.654	0.27
CORE12	poverty of associations	0.735	0.626	1.620	2.80		1.682	0.54
CORE2	facial immobility	0.756	0.962	1.844	2.57		1.792	0.57
CORE1	non-interactiveness	0.801	0.515	1.721			1.118	0.64
CORE10	bodily immobility	0.714	1.044				1.044	0.51
CORE15	delayed motor activity	0.862	0.673	1.620	2.57		1.621	0.74
CORE4	non-reactivity	0.883	0.376	1.721	2.80		1.632	0.78
CORE8	inattentiveness	0.885	0.244	1.238	2.32		1.267	0.78
Agitation								
CORE9	facial agitation	0.830	0.417	1.404	2.57		1.463	0.68
CORE11	motor agitation	0.782	1.355	2.107	2.80		2.087	0.61
HAM9	agitation	0.876	0.787	1.918			1.352	0.76
CORE5	facial apprehension	0.590	1.844	2.806			2.325	0.34
CORE14	verbal stereotypy	0.751	0.472	1.035	2.05	2.57	1.531	0.56
HAM10	anxiety psychological	0.628	-1.068	0.303	0.91	1.91	0.513	0.39
Cognitive Symptoms (Pessimism)								
BDIQ5	feelings of guilt	0.640	-1.811	-0.383	0.54		-0.551	0.40
BDIQ3	feelings of failure	0.541	-1.147	-0.101	0.33		-0.918	0.29
BDIQ7	disappoint in myself	0.727	-0.803	-0.120	0.79		-0.044	0.52
BDIQ6	feelings of punishment	0.414	-1.844	-0.199	0.40		-0.547	0.17
BDIQ8	critical of myself	0.676	-0.618	0.098	0.68		0.053	0.45
BDIQ9	suicidal thoughts	0.574	-0.387	-0.088	0.03		-0.148	0.33
BDIQ12	lost interest in people	0.705	-0.840	0.508	1.10		0.256	0.49
BDIQ13	difficulties in decisions	0.579	-1.293	-0.314	0.51		1.097	0.33
BDIQ1	feelings of sadness	0.701	-0.489	0.511	0.87		0.297	0.49
BDIQ2	hopelessness	0.592	-0.686	0.095	1.12		0.176	0.35
BDIQ4	anhedonia	0.606	-1.532	-0.847	0.62		-0.586	0.36
HAM3	suicide	0.477	-0.801	-0.213	0.75		-0.088	0.22
BDIQ14	unattractiveness (feel.)	0.305	-0.445	0.193	1.57		0.439	0.09
HAM2	feelings of guilt	0.632	-0.641	-0.199	0.76	2.43	0.587	0.40
Appetite								
HAM16	weight loss	0.778	-0.412	0.331	1.05		0.323	0.60
BDIQ19	weight loss	0.662	0.355	0.978	1.43		0.921	0.43
HAM12	GI symptoms	0.799	-0.123	1.212	2.80		1.296	0.63
BDIQ18	worse appetite	0.734	0.559	0.822			0.690	0.53
Sexual								
HAM14	genital symptoms	0.692	-0.993	-0.465	2.80		0.447	0.47
BDIQ21	loss of libido	0.935	-1.108	-0.369	0.03		-0.482	0.87

Legend: HAM, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; BDI, 21-item Beck Depression Inventory; CORE, Core Assessment of Psychomotor Change; Loc, items locations; R2, squared factor loading (proportion of variance in that indicator variable explained by the factor).

Discussion

The present study was able to identify a six-dimension solution, capturing the multidimensionality of the depressive construct and organizing the items into factors in an ascending order of a continuum of severity, as follows: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation. Being that depression is a multidimensional construct, it is likely that comprehensive assessments should increase the ability to provide information about it.

Confirmatory Factor Analysis showed that six latent factors were capable of successfully capturing the variance of scale items. An interesting finding was that each dimension was discriminated at different levels of severity (Table 3). It seems that the different symptomatic scales measure different aspects of depression, with the BDI being more linked to the cognitive domain (many items in the cognitive dimension of depression coming from the BDI), and the CORE more connected to the melancholic (psychomotor) domains (Table 3).

A cognitive dimension emerged mostly from a self-reported instrument, and the non-interactiveness/motor-retardation dimension originated from a clinician-rated instrument specifically designed for evaluating psychomotor signs of depression (namely, melancholic depression), while the other four dimensions had a more mixed profile of items from different scales. It was interesting to observe that a self-reported instrument constructed with the objective of measuring responses from patients receiving psychotherapy assessed a profile of more subjective symptoms, in accordance with its conceptual grounds. The same reasoning is true for the CORE measure, as it

assesses objective signs of psychomotor disturbance. This set of findings points to the advantages of combining methods in order to have a comprehensive assessment of the depressive phenomena. Whereby, instruments are based on theories of what depression is supposed to be, and as a consequence they inevitably carry the bias of how they were conceptualized. When different scales are integrated, with different theoretical backgrounds, we are tentatively integrating perspectives of depression that are different, yet complementary (and sometimes overlapping).

The study is not without limitations. The analysis was restricted to a single sample and replication of the current model in different populations is needed to confirm the validity of the proposed model. The sample is restricted to outpatients with depression, and the inclusion of both community samples (at the least severe end) and inpatients (at the most severe end of the spectrum) would be important to extend the model to more and less severe manifestations of depression. The study also has some important strengths. The six latent factors uncovered in the study, besides presenting adequate goodness-of-fit indices (*statistically* speaking), are also clinically sound and intuitive, matching fairly closely factor structures hypothesized in previous studies (Shafer 2006). The importance of such a result is multifold.

First, dimensions of depression might represent simpler hints to biological underpinnings than the whole depressive syndrome, which can result in more straightforward, and perhaps successful, etiological investigations (akin to the concept of *endophenotypes*) (Gottesman and Gould 2003). Psychiatry has had difficulty in identifying genes responsible for MDD (Hasler, Drevets et al. 2004), and a probable reason for that is the degree of

complexity and heterogeneity of its phenotypic presentation. Therefore, decomposing the depressive phenotype into more elementary structures could result in more straightforward pathways to putative candidate genes. There is evidence that relates specific dimensions of depression to elevated concentrations of proinflammatory cytokines (Dannehl, Rief et al. 2014). *Second*, dimensions of depression could allow studies investigating their association to risk factors of depression, such as history of childhood trauma, medical conditions, medications, etc. There is evidence that points to the existence of biologically distinguishable subtypes of depression as a function of childhood trauma (Heim, Newport et al. 2008). *Third*, dimensions of depression might be tested as predictors of differential treatment outcomes in studies on antidepressant medications. Most studies to date fail in identifying specific clinical predictors for antidepressant treatment, and a possible reason for that is the non-specificity of the diagnosis of MDD, which, unsurprisingly, would lead to non-differential treatment outcomes (Parker 2005). In this manner, evaluating depression dimensions could be a way of refining the diagnosis of MDD and increasing the probability of finding better treatment predictors. Uher et al. (Uher, Maier et al. 2009), in a multicenter clinical study, investigated the hypothesis that tricyclic antidepressants and serotonin reuptake inhibitors are equally effective for depression. Mixed-effect linear regression showed no difference between escitalopram and nortriptyline on the three original scales used to evaluate treatment effectiveness: the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Rating Scale, and the Beck Depression Inventory. However, results based on a model comprising three dimensions (observed mood, cognitive symptoms,

and neurovegetative symptoms) from these three scales in combination, revealed drug-specific advantages: observed mood and cognitive symptoms improved more with escitalopram than with nortriptyline, and neurovegetative symptoms improved more with nortriptyline than with escitalopram. These results indicate the possible utility of dimensional symptom measures derived by psychometric analysis from different sources to determine relative advantages of individual antidepressants.

The consequences of the current findings to research and clinical care are: 1) the identification of dimensions of depression based on variables across different units of analysis, what may provide a more comprehensive and detailed assessment of MDD – this is in line with novel approaches, like the RDoC, that aim at an integrative understanding of psychopathology for mental illnesses (Insel, Cuthbert et al. 2010); and 2) to provide a better heuristic framework for physicians to use while in clinical practice than the current one – that conceives MDD as a “monolithic” entity –, what may allow better-tailored and personalized interventions.

In conclusion, six factor dimensions were extracted from three instruments assessing different aspects of depression, and it is proposed that these factor dimensions could be used in assisting in the refinement of the diagnosis in clinical and research settings, in informing etiological explorations, and in serving as a basis for studies in the pursuit of finding differential treatment predictors.

References

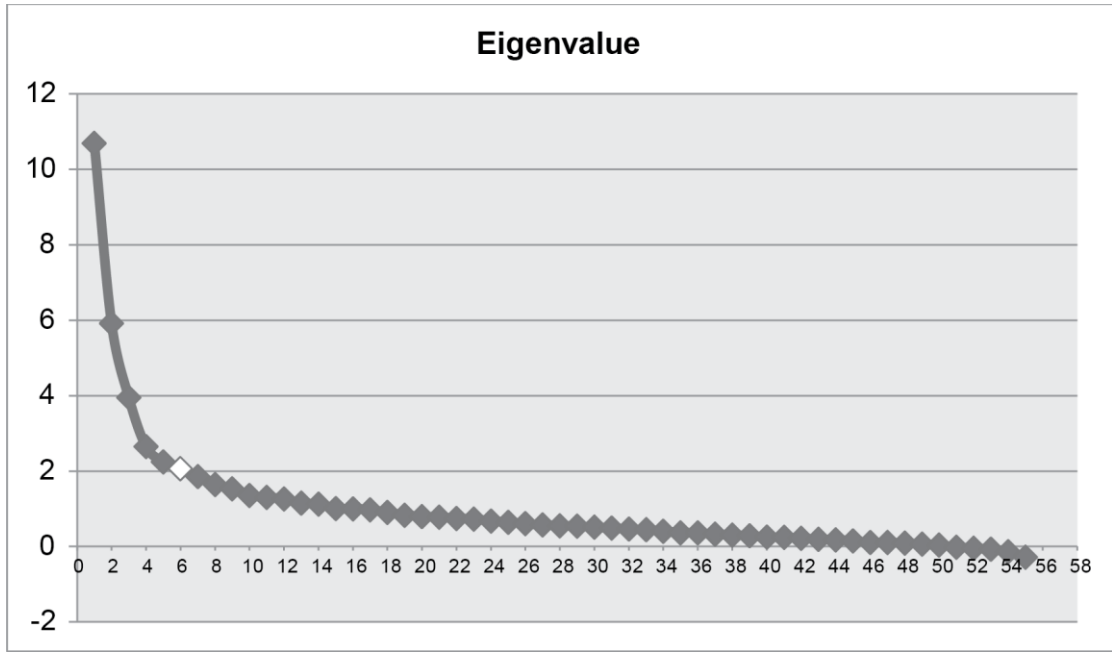
1. Li Y, Aggen S, Shi S, Gao J, Li Y, et al. (2013) The structure of the symptoms of major depression: exploratory and confirmatory factor analysis in depressed Han Chinese women. *Psychol Med*: 1-11.
2. Vrieze ED, K.; Bruffaerts, R.; Hermans, D.; Pizzagalli, D.; Sinaert, P.; Hompes, T.; de Boer, P.; Schmidt, M.; Claes, S; (2014) Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *Journal of Affective Disorders*: 35-41.
3. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, et al. (2012) Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med* 42: 967-980.
4. Korszun A, Moskvina V, Brewster S, Craddock N, Ferrero F, et al. (2004) Familiality of symptom dimensions in depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 468-474.
5. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA (2012) Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med* 10: 156.
6. Shafer AB (2006) Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 62: 123-146.
7. Fleck MP, Chaves ML, Poirier-Littre MF, Bourdel MC, Loo H, et al. (2004) Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. *J Nerv Ment Dis* 192: 103-110.
8. Brouwer D, Meijer RR, Zevalkink J (2013) On the factor structure of the Beck Depression Inventory-II: G is the key. *Psychol Assess* 25: 136-145.
9. Salum GA, Manfro GG, Fleck MP (2011) What is not "Effective" in Mild to Moderate Depression: Antidepressants or the Hamilton Rating Scale for Depression? *CNS Spectr* 16: 99.
10. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, et al. (2008) Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med* 38: 289-300.
11. Uher R, Perlis RH, Placentino A, Dernovsek MZ, Henigsberg N, et al. (2012) Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other? *Depress Anxiety* 29: 1043-1049.
12. Braun SR, Gregor B, Tran US (2013) Comparing bona fide psychotherapies of depression in adults with two meta-analytical approaches. *PLoS One* 8: e68135.
13. Sayer NA, Sackheim, H.A., Moeller, J.R., Prudic, J., Devanand, D.P., Coleman, E.A., Kiersky, J.E. (1993) The relations between observer-rating and self-report of depressive symptomatology. *Psychological Assessment* 5: 350-360.
14. Steer RA, Beck, A.T., Riskind, J.H., Brown, G. (1987) Relationships between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Psychiatric Rating Scale for depression in depressed outpatients. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 9: 327-339.

15. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG, Andersson G (2010) Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 30: 768-778.
16. Castro SM, Trentini C, Riboldi J (2010) Item response theory applied to the Beck Depression Inventory. *Rev Bras Epidemiol* 13: 487-501.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
18. Hamilton M (1967) Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6: 278-296.
19. Parker G (2000) Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry* 157: 1195-1203.
20. Parker G, Hadzi-Pavlovic, D., editor (1996) *Melancholia: A Disorder of Movement and Mood. A Phenomenological and Neurobiological Review.*: Cambridge University Press: New York.
21. Amorim P (2000) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22: 106-115.
22. Gorenstein C, Andrade L (1996) Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 29: 453-457.
23. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R (1999) Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 55: 553-562.
24. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
25. Bagby RMR, A.G.; Schuller, D.R.; Marshall, M.B. (2004) The hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry* 161: 2163-2177.
26. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, et al. (2005) Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 8: 94-104.
27. Baeza FL, Caldieraro MA, Pinheiro DO, Fleck MP (2010) Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Measure of Parental Style (MOPS)--a self-reported scale--according to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) recommendations. *Rev Bras Psiquiatr* 32: 159-163.
28. Brown TA (2006) *Confirmatory factor analysis for applied research.* New York: Guilford Press. xviii, 475 p. p.
29. Muthén LK, Muthén BO (2012) *Mplus User's Guide.* Los Angeles, CA: Muthén & Muthén.
30. Hu L, Bentler PM (1999) Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling* 6: 1-55.
31. Stevens JP (2002) *Applied multivariate statistics for the social sciences:* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

32. Gottesman, II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636-645.
33. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004) Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 1765-1781.
34. Dannehl K, Rief W, Schwarz MJ, Hennings A, Riemer S, et al. (2014) The predictive value of somatic and cognitive depressive symptoms for cytokine changes in patients with major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10: 1191-1197.
35. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008) The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33: 693-710.
36. Parker G (2005) Beyond major depression. *Psychol Med* 35: 467-474.
37. Uher R, Maier W, Hauser J, Marusic A, Schmael C, et al. (2009) Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry* 194: 252-259.
38. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, et al. (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 167: 748-751.

Supporting Information

S1 File. Exploratory Factor Analyses factors (2-10 factors).



4.2. Artigo 2

“Childhood trauma and dimensions of depression – a specific association with the cognitive domain.”

Aceito para publicação no periódico Revista Brasileira de Psiquiatria, fator de impacto atual 1,64, em 02 de agosto de 2015.

Childhood trauma and dimensions of depression – a specific association with the cognitive domain

Running Title: Childhood trauma, depression and cognition.

Authors: Edgar Arrua Vares¹, MD, Giovanni Abrahão Salum¹, MD, PhD, Lucas Spanemberg^{1,2}, MD, PhD, Marco Antônio Caldieraro¹, MD, Lívia Hartmann de Souza¹, MD, Roberta de Pádua Borges³, BSc, Marcelo P. Fleck¹, MD, PhD.

¹Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Department of Psychiatry, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding Author: Edgar Arrua Vares; Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4^o andar, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil; telephone number: +555198496660; E-mail address: edgar.avares@gmail.com

Abstract

Objective: To investigate the associations between a history of childhood trauma and dimensions of depression in a sample of clinically depressed patients.

Methods: A sample of 217 patients from a mood-disorder outpatient unit was investigated with the Beck Depression Inventory, the Hamilton Depression Rating Scale, the Core Assessment of Psychomotor Change, and the Childhood Trauma Questionnaire. A previous latent model identifying six depressive dimensions was used for the analysis. Path analysis and Multiple Indices Multiple Causes (MIMIC) models were used to investigate associations between general childhood trauma and childhood maltreatment modalities (emotional, sexual, and physical abuse; emotional and physical neglect) with dimensions of depression (sexual, cognition, insomnia, appetite, non-interactiveness/retardation, and agitation).

Results: The overall childhood trauma index was uniquely associated with cognitive aspects of depression, but not with any other depressive dimension. An investigation of childhood maltreatment modalities revealed that emotional abuse was consistently associated with depression severity in the cognitive dimension.

Conclusion: Childhood trauma, and specifically emotional abuse, could be significant risk factors for the subsequent development of cognitive symptoms of major depression. These influences might be specific to this depressive dimension and not found in any other dimension, which might have conceptual and therapeutic implications for both clinicians and researchers.

Keywords: depression; dimensions; childhood trauma; emotional abuse;
cognition

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial disorder (1). Both genetic and environmental risk factors have been linked to depressive symptomatology (2). Among the environmental risk factors, childhood trauma is one of the most consistently replicated factors that influence the subsequent risk for major depression, and it has been shown to be causal (3).

Some studies found an association between lifetime trauma and atypical depression (4). Others found an association between history of physical or sexual abuse in childhood and MDD with reversed neurovegetative signs (5, 6). Physical or sexual abuse has also been linked with MDD with psychotic features (as opposed to MDD without psychotic features) (7). Nevertheless, it is not clear whether childhood trauma is linked more broadly and unspecifically to depressive symptomatology, or if it is associated with more specific features of this heterogeneous disorder.

In recent work, we used Exploratory and Confirmatory Factor Analysis (EFA and CFA, respectively) to identify six dimensions of depression, which could be graded into a continuum of severity in the following ascending order: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation (8).

The objective of this study was to investigate the associations between a history of childhood trauma and dimensions of depression in a sample of clinically depressed adult patients. This issue was addressed by measuring the association between childhood trauma (general trauma and different modalities of childhood maltreatment: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, physical and emotional negligence) and different

dimensions of depression: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation.

Materials and Methods

Sample selection

Consecutive patients from a general hospital tertiary outpatient depression unit were asked to participate in the study. The inclusion criteria were adulthood with a primary diagnosis of major depressive disorder (MDD), as described in the DSM-IV and ICD-10, and evaluated by the Brazilian version of the Mini International Neuropsychiatric Interview. Only patients in a current major depressive episode were included, and not patients in remission. Exclusion criteria were a history of manic or hypomanic episodes, a neurological disorder that could hinder the assessment of psychomotor disturbance, and inaptitude in responding to the presented instruments. This research was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). All patients provided written informed consent, which had been previously approved by the institutional review board from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Measurement instruments

Beck Depression Inventory (BDI), Brazilian Portuguese version (9). The BDI is a 21-item self-reported patient-rated scale assessing symptoms of depression. BDI is among the most widely used self-rated instruments in clinical and research settings, and it has been broadly translated into many

languages. The Brazilian Portuguese version shows psychometric properties equivalent to the English version, with Cronbach's alpha of 0.88 for depressed patients and 0.81 for controls (9). The 21 items are each scored from 0 to 3 to assess the following issues: 1) sadness, 2) future pessimism, 3) lack of enjoyment, 4) guilt, 5) feelings of being punished, 6) disappointment with oneself, 7) self-blame, 8) suicidal thoughts, 9) crying, 10) irritability, 11) interest in people, 12) making decisions, 13) appearance, 14) work, 15) sleep, 16) tiredness, 17) appetite, 18) weight loss, 19) health anxiety, and 20) interest in sex.

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (10). The HDRS is a 17-item clinician-rated scale assessing symptoms and signs of depression, and it is one of the most extensively used instruments in the evaluation of severity of depression. The HDRS was developed in the late 1950s with the aim of assessing the effectiveness of antidepressant treatment. The 17 items assess the following issues: 1) depressed mood (0-4), 2) feelings of guilt (0-4), 3) suicide (0-4), 4) early insomnia (0-2), 5) middle insomnia (0-2), 6) late insomnia (0-2), 7) work and activities (0-4), 8) psychomotor retardation (0-4), 9) agitation (0-4), 10) psychological anxiety (0-4), 11) somatic anxiety (0-4), 12) gastrointestinal somatic symptoms (0-2), 13) general somatic symptoms (0-2), 14) genital symptoms (0-2), 15) hypochondriasis (0-4), 16) weight loss (0-2), and 17) insight (0-2). The ratings covered the one-week period prior to the interview.

The Core Assessment of Psychomotor Change (CORE) (11). The CORE is an 18-item clinician-rated instrument assessing psychomotor signs of depression. The version used in the present study was culturally adapted and

translated to Brazilian Portuguese by our group following the guidelines from the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. The CORE is meant to be used when there is already a primary diagnosis of major depression and to distinguish between melancholic and non-melancholic categories.

Ratings are mainly behavioral and based on how subjects are observed to conduct themselves during the interview instead of on subjective feelings. Since the instrument rates finely observed behavioral nuances, clinical experience with depressive and other psychiatric and medical patients is required. Signs should first be appraised to be categorically present or absent (quality), and if present, they are ranked in severity (quantity). A score of 0 indicates the sign is absent or trivial, while scores of 1 to 3 indicate definite presence with increasing severity. This goes along with the author's conceptualization of melancholic depression as a categorical-dimensional disorder.

It is assumed that there is a main factor underpinning the CORE (non-interactiveness), which splits into retardation and agitation factors. The CORE comprises 18 items, each scored from 0 to 3 and separated into three subscales for the three aforementioned factors. The non-interactiveness items are: 1) non-interactiveness (item 1), 2) non-reactivity (item 4), 3) inattentiveness (item 8), 4) poverty of associations (item 12), impaired spontaneity of speaking (item 16), and length of verbal responses (item 7). The retardation items are: 1) slowed movement (item 13), 2) facial immobility (item 2), 3) body immobility (item 10), 4) postural slumping (item 3), 5) delay in motor activity (item 15), 6) delay in responding verbally (item 6), and 7)

slowing of speech rate (item 17). The agitation items are: 1) facial apprehension (item 5), 2) facial agitation (item 9), 3) motor agitation (item 11), 4) stereotyped movement (item 18), and 14) verbal stereotypy (item 14).

Dimensional assessment

The dimensions of depression explored in the present study were based on six latent factors, developed using Exploratory Factor Analysis (EFA) carried out on the items belonging to the three above-mentioned instruments comprised with a sample of 399 patients, in the following ascending order of severity: sexual, cognitive, insomnia, appetite, non-interactiveness/motor retardation, and agitation (8). After selection of the most adequate model, Confirmatory Factor Analysis (CFA) was performed to investigate the adjustment of the model to our sample, along with model-based item factor loadings and thresholds. The CFA model was fitted to polychoric correlations using the robust weighted least squares (WLSMV) as the estimator, which provided the following goodness-of-fit indices: chi-square of 1480.451, CFI of 0.909, TLI of 0.903, RMSEA of 0.041, and WRMR of 1.260. These parameters relate to the previous total sample of 399 patients, not the current one of 217 patients. We also found that these dimensions are better captured by the integration of instruments that target different facets of the depressive syndrome, evaluating symptoms and signs from both clinicians' and patients' perspectives, and also by using psychometric instruments with diverse conceptual backgrounds.

Trauma assessment

Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Brazilian Portuguese version

(12). The CTQ is a 28-item self-reported patient rating scale intended to recognize occurrences of childhood abuse and neglect in adults and adolescents. CTQ appears to be more trustworthy in assessing childhood maltreatment in comparison to other methods, such as personnel observations and parental accounts (13). It is internationally accepted as a crucial instrument for the assessment of traumatic childhood occurrences in various countries (12). The 28-item version used here assesses emotional abuse (EA), physical abuse (PA), sexual abuse (SA), emotional neglect (EN), and physical neglect (PN). *Emotional abuse* (EA) refers to verbal offenses to a child's sense of worth or well-being, or any embarrassing, degrading, or menacing behavior directed against a child by an older person. *Physical abuse* (PA) refers to bodily offenses to a child by an older person that constitutes a risk or occurrence of physical harm. *Sexual abuse* (SA) refers to any kind of sexual conduct or contact between a child and an older person. *Emotional neglect* (EN) refers to a lack of basic emotional and psychological needs provided by caretakers, such as love, support, acceptance, and encouragement. *Physical neglect* (PN) refers to caretakers not providing basic physical needs, including food, shelter, and safety. Each of the 28 items is scored in the following range of responses: never true, rarely true, sometimes true, often true, and very often true. For data analysis, we used an alternative model proposed by Grassi-Oliveira et al. (14). The major differences between the original and the alternative solutions are related to the definition of child neglect, with item numbers 2 and 26 loading on the EN subscale instead of the proposed original PN subscale, which is in agreement with previously

reported studies in other societies (14). The proposed alternative five-factor solution showed improvement in the model parameters, and all fit indices were within the expected range (14).

Given that the Brazilian Portuguese version of the CTQ structure was not previously tested in a sample of depressive patients, we investigated a high-order model with one high-order factor and five low-order factors, which showed a good fit in the sample of depressive patients ($n=217$, number of free parameters=131, chi-square=364.931, $df=270$, $p\text{-value}<0.0001$, RMSEA=0.04, CI 90% RMSEA=0.029-0.050, CFI=0.990, TLI=0.989, WRMR=0.838). Factor loadings and the significance of each one of the CTQ items are presented in Supplemental Table 1.

Diagnostic procedures

Three psychiatrists (EAV, MAC, and LS) with experience in the assessment and treatment of depression performed the clinical evaluations. All psychiatrists had at least three years of psychiatric training, with a minimum of six months of training with the assessment instruments. Psychiatrists were instructed with an information video before using the CORE. With the objective of increasing inter-rater reliability, the three psychiatrists together performed the first six months of assessments. Medical students delivered the self-reported questionnaires, and when patients were not able to answer them by themselves, the medical students were instructed to read them aloud and explain any misunderstood item (assisted application).

Statistical analysis

Associations between trauma and dimensions of depression were performed using Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) and path analysis on structural equation models. For fitting the MIMIC and path analysis models, the item CORE14 (verbal stereotypy) was excluded from the model because there was more than one zero cell in bivariate tables with several items. The models were fitted to polychoric correlations using the robust weighted least squares (WLSMV) as the estimator once we were dealing with categorical variables. The following goodness-of-fit indices were used: chi-square, comparative fit index (CFI), Tucker-Lewis index (TLI), root mean square error of approximation (RMSEA), and weighted root mean square residual (WRMR). To demonstrate good fit to the data, research suggests that an estimated model should have WRMR values near or below .9, RMSEA values close to .06 or below, and CFI and TLI values close to .95 or greater. All of the statistical analyses were implemented with Mplus 7.0.

Results

The final sample consisted of 217 patients with unipolar depression. The results of the socio-demographic and clinical characteristics of the final sample are presented in Table 1. Prevalence of childhood maltreatment modalities is presented in Table 2.

[TABLES 1 AND 2 AROUND HERE]

Path analysis was used to investigate the association between the high-order trauma factor and the six depression dimensions. The analysis revealed that a history of childhood trauma was uniquely associated with

cognitive aspects of depression, but not with any other depressive dimensions. These results are presented in Table 3.

[TABLE 3 AROUND HERE]

A second model investigated the associations between lower-order trauma factors and the six depression dimensions. Again, no associations emerged from the other depressive dimensions, and the lower-order factor emotional abuse was consistently associated with depression severity in the cognitive dimension. Emotional neglect reached trend-level significance, whereas other traumatic lower-order factors did not seem to contribute to severity in the cognitive factor. These results are presented in Table 4.

[TABLE 4 AROUND HERE]

Discussion

We found evidence that a history of childhood trauma is uniquely associated with cognitive aspects of depression, but not with other depression dimensions, such as sexual, insomnia, appetite, non-interactiveness/retardation, and agitation. In addition, the lower-order trauma factor emotional abuse was associated with depression severity in the cognitive domain. For the sake of didacticism, we will split our discussion between psychological and biological implications, which are obviously not independent epistemic perspectives and are actually frequently interconnected.

Psychological implications

The cognitive model, as conceptualized by Beck, proposes that certain types of negative interpretations of experience (depressive cognitions) can engender symptoms of depression (15). Stress-diathesis models of depression argue that depressogenic cognitive structures are dormant until set in motion by stressful events, and once activated, they start a pattern of negative self-referenced information processing that results in depression (16). In keeping with these theories, there is evidence that depressive patients undergoing severe pre-onset life events present more cognitive than somatic symptoms than those who have not, also showing differential treatment outcomes (17).

As noted by Ingram and Ritter (16), several theories with relatively diverse conceptual backgrounds indicate that interactions with early caretakers provide the basis for negative information processing structures. Despite the fact that they vary in theoretical details, a central conceptual subject that occurs across these proposals is that disruptions in the basic bonding processes between children and their caretakers produce vulnerability structures that may form the core of depressive episodes that occur later in life. Their results support the idea that cognitive variables form a pathway between troublesome parental-child/adolescent interactions and depression (16).

Our findings indicate that adults who had suffered more specific emotional forms of abuse as children presented a heightened risk of developing cognitive symptoms of depression when becoming depressed later in life. We understand these results are in accordance with the aforementioned cognitive model of depression.

In a large community sample, Dias et al. (18) found that emotional abuse was the strongest predictor for psychological symptoms compared to any other form of childhood maltreatment. Emotional abuse predicted all forms of psychological symptoms, with larger effect sizes for interpersonal sensitivity, depression, and paranoid ideation (18), possibly by impairing the development of cognitive structures for social interactions and providing a basis for the occurrence of symptoms displaying interpersonal components (19). Experiencing verbal abuse throughout childhood was frequently self-reported, and it was significantly associated with adult psychological distress (18). In another recent study with a sample involving distinct psychiatric disorders, Martins et al. (20) found that emotional abuse, among different types of early life stresses, was positively associated with psychopathology in adulthood, especially with mood disorders. Patients with a history of emotional abuse showed higher scores of severity in all symptoms, such as depression, hopelessness, suicidal ideation, anxiety, and impulsivity.

Biological implications

Over-reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is one of the most consistent psychoneuroendocrinological findings in major depression (21). The HPA axis is the most prominent neuroendocrine stress response system that works for adapting an organism to change when demanded and thus preserves steadiness and health (21). Therefore, it would be a tenable hypothesis that HPA axis changes could mediate the manifestation of depressive symptoms as a response to childhood trauma. In an influential work, Heim et al. (21) found evidence supporting this hypothesis.

Allostasis and *allostatic load* are useful concepts for comprehension of the psychoneuroendocrinological consequences of stress (22), as well as for the consequences of childhood trauma in the present case. Allostasis involves the active processes by which the body responds to daily events and maintains stability (i.e., homeostasis). The term means “achieving stability through change” (23). The concept of allostatic load was proposed for referring to the physiological degradation of an organism as a result of repeated cycles of allostasis, which has cumulative effects that could manifest as structural and functional deterioration (22). A child constantly exposed to episodes of emotional abuse would be subjected to repeated bouts of allostasis. The body responds to almost any event or challenge by releasing chemical mediators that help to cope with the situation. However, chronic elevation of the same mediators may produce unwanted and harmful physiological effects (24). There is a vast array of chemical and inflammatory mediators involved in responses to stress challenges such as childhood trauma, ranging from (but not limited to) catecholamine release (norepinephrine, dopamine) (23), HPA axis and CRH system activation (21), to pro-inflammatory cytokines release (25) and immune system activation.

Ultimately, the brain is the organ that “decides” what is stressful and what is not, and that determines the behavioral and physiological responses of the organism. One of the ways that stress hormones may regulate function within the brain is by changing the structure of neurons (23). The hippocampus is one of the most sensitive and plastic areas of the brain, and it is also of great importance in cognitive function, making it an especially vulnerable brain structure and a frequent target for a variety of chemical

mediators. As a consequence of chronic stress in animal models, allostatic overload causes atrophy of neurons in the hippocampus and prefrontal cortex, which are brain areas involved in memory, selective attention, and executive function, along with hypertrophy of neurons in the amygdala, a brain area involved in fear, anxiety, and aggression (23). This is in line with our finding associating childhood trauma with the cognitive dimension of depression, since many of the cognitive symptoms of depression could be putatively attributed to hippocampal and prefrontal cortex dysfunctions.

The hippocampus plays a central role in the acquisition (encoding) and consolidation (storing) of episodic-declarative memory (26, 27), which has a close relationship with the experiences of emotional abuse, that are characterized by verbal offenses to a child's sense of worth or well-being. Furthermore, mounting evidence suggests that the hippocampus promotes the convergence of contrasting cortical representations of items or actions and their spatiotemporal context into a coherent representation by sparse conjunctive neural coding (28). This association of item and context then leads to the phenomenological experience of recollection, which is a mental faculty pertaining to the cognitive sphere of brain functioning. Glucocorticoid receptors are richly expressed in the hippocampus (29), and hippocampal volume loss is well documented in chronic stress (30), in animal models receiving exogenous glucocorticoids (31), and in patients suffering from Cushing syndrome (32). Adrenal glucocorticoids usually display adaptive effects in the short run, but contribute to pathophysiology when there is either repeated stress or deregulation of the HPA axis (allostatic overload) (33).

As noted by Lucassen et al., a lasting decrease in neurogenesis following severe or chronic stress exposure, either in adulthood or early in life, may denote impaired hippocampal plasticity and could contribute to the cognitive symptoms of depression. However, by itself, it would be unlikely to produce the full syndrome of MDD (26). In addition, altered hippocampal function may influence the activity of neural circuitry in the prefrontal cortex, amygdala, and nucleus accumbens, which receive inputs from the hippocampus and are associated with emotionality (27). Interestingly, altered monoaminergic brain levels resulting from antidepressant treatment demonstrate a consistent reinforcing effect on adult hippocampal neurogenesis (34). Consistent with this hypothesis, Samplin et al. (35) found that males from a community sample with a history of emotional abuse presented smaller hippocampal volumes. Childhood trauma was assessed by the same 28-item CTQ. In our study, only the lower-order trauma factor, emotional abuse, was associated with depression severity in the cognitive domain.

Looking at the whole picture suggests the following line of reasoning: 1) HPA axis hyperactivity mediates the consequences of childhood trauma in adult depression; 2) HPA hyperactivity adversely impacts hippocampal neurogenesis; 3) altered hippocampal function contributes to the cognitive symptoms of depression; and 4) more specific forms of childhood trauma (emotional abuse) present a stronger association with cognitive aspects of depression. Therefore, we propose that specific effects of stress on the hippocampus might be responsible for mediating the consequences of childhood emotional abuse on the cognitive dimension of adult depression.

Limitations

The most significant limitation is that all of the data collection was cross-sectional. Therefore, although the findings demonstrate an association between childhood trauma and cognition, this association cannot be taken as directly causal. Memory bias should be taken into account, especially in the context of depressed mood and affect. As an example, one alternative possibility could be that depressed patients with particularly pronounced cognitive symptoms could present a memory bias for early traumatic experiences. However, there is evidence attesting to the stability of self-reported data on childhood trauma over time (36), with another study finding that the influences of mood state and life experience appear to have little effect on the stability of the perception of parenting over time (37). Both forms of assessment elevated the risk of psychopathology to a similar degree in a recent study investigating the associations of psychopathology with prospective vs. retrospective childhood maltreatment ascertainment in a large and representative sample in New Zealand (38). However, prospective study designs are warranted in order to better elucidate this and other questions.

Strengths

The study has some important strengths: it investigates a history of childhood trauma in a fairly large sample of patients with major depressive disorder, the statistical treatment makes use of sophisticated methods, and the findings may be relevant for treatment and research. There are important clinical differences between depressive disorders with and without childhood

maltreatment (39). Maltreated individuals present depressive symptoms at an earlier age and have a more continuous course; have more severe mood, neurovegetative and so-called endogenous symptoms of depression; present more comorbidities, particularly substance abuse; and more commonly present with psychotic features, suicide attempts and deliberate self-harm (39). Comparatively with previous studies, our work advances in better understanding the specificity of such an important risk factor to the phenotypic expression of major depression. Furthermore, by showing that emotional abuse could be a specific risk factor for symptoms pertaining to the cognitive dimension of depression, it may help with treatment planning. As an example, in a previous study, childhood maltreatment was associated with better response to cognitive therapy or medication than interpersonal therapy in adult patients with MDD (40). In this other classical study, 681 chronically depressed patients were treated either with pharmacotherapy (nefazodone), psychotherapy (Cognitive Behavioral System of Psychotherapy, CBASP), or the combination (41). Overall, patients responded more favorably to the treatment combination than to any treatment in isolation. However, in the subset of patients with a history of childhood trauma, psychotherapy was clearly superior to antidepressant monotherapy, and the combination provided little added benefit. Since there is also evidence that some profiles of depressive symptoms may show differential response to antidepressant treatments (42), combining specific information concerning the patient's history (emotional abuse) with specific clusters of depressive symptoms (cognitive symptoms) could be a way of further refining treatment choices.

Practical implications

The problem with emotional abuse is that it does not usually leave easily perceptible marks during childhood and adolescence or later in life. Therefore, the accumulating knowledge of the potential harmful effect of emotional abuse should be made a priority in child and adolescent psychiatry, as well as in general mental health. Glaser (43) proposed a framework for understanding, detecting, and intervening in situations of emotional abuse and neglect. According to his standpoint, the probability of detecting emotional abuse and neglect could be raised by sorting information in the appropriate levels of concern: 1) social and environmental factors, 2) caregiver risk factors, 3) caregiver-child interactions, and 4) child functioning. Thus, opportunities for intervention are set not only in the patient or in the family, but also in the community, integrating knowledge regarding risk and protective factors for both caregivers and children. Still, whenever prevention and intervention measures fail in the course of childhood and adolescence, mental health care systems may develop initiatives aiming at decreasing the impact of emotional abuse on physical and mental health later in life as well.

The results in the present study also suggest the possibility of opening new venues of research, such as investigating the neurobiological pathways that lead individuals who have experienced emotional traumatic experiences as children to develop specific cognitive symptoms of depression in adulthood.

Childhood trauma, and specifically emotional abuse, could be significant risk factors for the subsequent development of cognitive symptoms of major depressive disorder. These influences might be specific to this

depressive dimension and not found in any other dimensions, which might have conceptual and therapeutic implications for both researchers and clinicians. This finding reinforces the current idea that some dimensions present in current psychiatric categories could have some possible physiopathological specificities.

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Klein DN, Glenn CR, Kosty DB, Seeley JR, Rohde P, Lewinsohn PM. Predictors of first lifetime onset of major depressive disorder in young adulthood. *Journal of abnormal psychology*. 2013 Feb;122(1):1-6. PubMed PMID: 22889243. Pubmed Central PMCID: 3570686.
2. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. PubMed PMID: 12869766.
3. Kendler KS, Aggen SH. Clarifying the causal relationship in women between childhood sexual abuse and lifetime major depression. *Psychological medicine*. 2014 Apr;44(6):1213-21. PubMed PMID: 23942036. Pubmed Central PMCID: 3923848.
4. Withers AC, Tarasoff JM, Stewart JW. Is depression with atypical features associated with trauma history? *The Journal of clinical psychiatry*. 2013 May;74(5):500-6. PubMed PMID: 23759453.
5. Levitan RD, Parikh SV, Lesage AD, Hegadoren KM, Adams M, Kennedy SH, et al. Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *The American journal of psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1746-52. PubMed PMID: 9842786.
6. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Archives of general psychiatry*. 2003 Aug;60(8):817-26. PubMed PMID: 12912765.
7. Gaudiano BA, Zimmerman M. The relationship between childhood trauma history and the psychotic subtype of major depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2010 Jun;121(6):462-70. PubMed PMID: 19764926. Pubmed Central PMCID: 3671385.

8. Vares EA, Salum, G.A., Spanemberg, L., Caldieraro, M.A., and Fleck, M.P. Depression dimensions: integrating clinical signs and symptoms from the perspectives of clinicians and patients. 2015.
9. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al]. 1996 Apr;29(4):453-7. PubMed PMID: 8736107.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62. PubMed PMID: 14399272. Pubmed Central PMCID: 495331. Epub 1960/02/01. eng.
11. Parker G, Hadzi-Pavlovic, D., editor. *Melancholia: A Disorder of Movement and Mood. A Phenomenological and Neurobiological Review*. New York, NY: Cambridge University Press: New York; 1996.
12. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Revista de saude publica*. 2006 Apr;40(2):249-55. PubMed PMID: 16583035. Traducaao e validacao de conteudo da versao em portugues do Childhood Trauma Questionnaire.
13. Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Archives of general psychiatry*. 2009 Sep;66(9):978-85. PubMed PMID: 19736354. Pubmed Central PMCID: 3750953.
14. Grassi-Oliveira R, Cogo-Moreira H, Salum GA, Brietzke E, Viola TW, Manfro GG, et al. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e87118. PubMed PMID: 24475237. Pubmed Central PMCID: 3903618.
15. Teasdale JD. Change in cognition during depression--psychopathological implications: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1983 Dec;76(12):1038-44. PubMed PMID: 6672197. Pubmed Central PMCID: 1439496.
16. Ingram RE, Ritter J. Vulnerability to depression: cognitive reactivity and parental bonding in high-risk individuals. *Journal of abnormal psychology*. 2000 Nov;109(4):588-96. PubMed PMID: 11195982.
17. Keers R, Uher R, Gupta B, Rietschel M, Schulze TG, Hauser J, et al. Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GENDEP. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):337-42. PubMed PMID: 20609482.
18. Dias A, Sales L, Hessen DJ, Kleber RJ. Child maltreatment and psychological symptoms in a Portuguese adult community sample: the harmful effects of emotional abuse. *European child & adolescent psychiatry*. 2014 Oct 1. PubMed PMID: 25270111.
19. Wright MO, Crawford E, Del Castillo D. Childhood emotional maltreatment and later psychological distress among college students: the mediating role of maladaptive schemas. *Child abuse & neglect*. 2009 Jan;33(1):59-68. PubMed PMID: 19167067.
20. Martins CM, Von Werne Baes C, Tofoli SM, Juruena MF. Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in

- adults. *The Journal of nervous and mental disease*. 2014 Nov;202(11):774-82. PubMed PMID: 25268154.
21. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):693-710. PubMed PMID: 18602762.
 22. Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2009 Oct;31 Suppl 2:S41-8. PubMed PMID: 19967199. Mastratos na infancia e psicopatologia no adulto: caminhos para a disfuncao do eixo hipotalamo-pituitaria-adrenal.
 23. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006;8(4):367-81. PubMed PMID: 17290796. Pubmed Central PMCID: 3181832.
 24. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England journal of medicine*. 1998 Jan 15;338(3):171-9. PubMed PMID: 9428819.
 25. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013 Aug 29;246:199-229. PubMed PMID: 23644052. Pubmed Central PMCID: 3741070.
 26. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;20(1):1-17. PubMed PMID: 19748235.
 27. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature neuroscience*. 2007 Sep;10(9):1110-5. PubMed PMID: 17726477.
 28. Opitz B. Memory function and the hippocampus. *Frontiers of neurology and neuroscience*. 2014;34:51-9. PubMed PMID: 24777130.
 29. De Kloet R, Wallach G, McEwen BS. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. *Endocrinology*. 1975 Mar;96(3):598-609. PubMed PMID: 163728.
 30. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2007 Aug-Sep;28(2-3):72-96. PubMed PMID: 17544065.
 31. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1990 Sep;10(9):2897-902. PubMed PMID: 2398367.
 32. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biological psychiatry*. 1992 Nov 1;32(9):756-65. PubMed PMID: 1450290.
 33. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001 Mar;933:265-77. PubMed PMID: 12000027.

34. Lee MM, Reif A, Schmitt AG. Major depression: a role for hippocampal neurogenesis? *Current topics in behavioral neurosciences*. 2013;14:153-79. PubMed PMID: 22903751.
35. Samplin E, Ikuta T, Malhotra AK, Szeszko PR, Derosse P. Sex differences in resilience to childhood maltreatment: effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults. *Journal of psychiatric research*. 2013 Sep;47(9):1174-9. PubMed PMID: 23726669. Pubmed Central PMCID: 3727151.
36. da Silva SS, da Costa Maia A. The stability of self-reported adverse experiences in childhood: a longitudinal study on obesity. *Journal of interpersonal violence*. 2013 Jul;28(10):1989-2004. PubMed PMID: 23360751.
37. Wilhelm K, Niven H, Parker G, Hadzi-Pavlovic D. The stability of the Parental Bonding Instrument over a 20-year period. *Psychological medicine*. 2005 Mar;35(3):387-93. PubMed PMID: 15841874.
38. Scott KM, McLaughlin KA, Smith DA, Ellis PM. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2012 Jun;200(6):469-75. PubMed PMID: 22661679. Pubmed Central PMCID: 3365274.
39. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *The American journal of psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1114-33. PubMed PMID: 23982148. Pubmed Central PMCID: 3928064.
40. Harkness KL, Bagby RM, Kennedy SH. Childhood maltreatment and differential treatment response and recurrence in adult major depressive disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2012 Jun;80(3):342-53. PubMed PMID: 22428942.
41. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003 Nov 25;100(24):14293-6. PubMed PMID: 14615578. Pubmed Central PMCID: 283585.
42. Uher R, Maier W, Hauser J, Marusic A, Schmael C, Mors O, et al. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009 Mar;194(3):252-9. PubMed PMID: 19252156.
43. Glaser D. How to deal with emotional abuse and neglect: further development of a conceptual framework (FRAMEA). *Child abuse & neglect*. 2011 Oct;35(10):866-75. PubMed PMID: 22014553.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of the sample.

	Depressive patients (n=217)
Age, mean (SD)	50.61 (10.55)
Female Gender, n (%)	187 (86.2%)
Marital Status, n (%)	
Married	122 (56.2%)
Single	19 (8.8%)
Separate	53 (24.4%)
Widowed	23 (10.6%)
Education - years [#] , mean (SD)	7.37 (3.63)
Ethnicity [#] , n (%)	
Caucasian	160 (73.7%)
Others	54 (24.9%)
Employment status, n (%)	
Employed	33 (15.2%)
Unemployed	57 (26.3%)
Retired	50 (23.0%)
Disablement benefit	48 (22.1%)
Unwaged domestic work	21 (9.7%)
Others	8 (3.7%)
Socioeconomic level	
Class A	2 (0,9%)
Class B	55 (25,3%)
Class C	111 (51,2%)
Class D	46 (21,2%)
Class E	3 (1,4%)
BDI, mean (SD)	34.13 (9.95)
HAM-D, mean (SD)	20.96 (5.34)
CORE, mean (SD)	5.47 (5.44)
CTQ Total, mean (SD)	21.99 (19.10)
Emotional Abuse [#]	5.75 (5.21)
Physical Abuse [#]	3.64 (4.49)
Sexual Abuse [#]	1.89 (4.09)
Emotional Neglect [#]	8.85 (7.75)
Physical Neglect	1.76 (2.48)

Note: SD, Standard Deviation; BDI, 21-item Beck Depression Inventory; HAM-D, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; CORE, Core Assessment of Psychomotor change; CTQ, 28-item Childhood Trauma Questionnaire; #, variables with missing values.

Familial gross income per month in US\$ (socioeconomic level): A, 4,550.00; B, 2,275.00 to 4,549.99; C, 910.00 to 2,274.99; D, 455.00 to 909.99; E, up to 454.99.

Table 2. Prevalence of childhood maltreatment modalities in the sample (n=217).

	Prevalence n(%)	Missing values
Physical Neglect	25 (11.5%)	0
Emotional Neglect	122 (56.2%)	3
Sexual Abuse	32 (14.7%)	2
Physical Abuse	46 (21.2%)	3
Emotional Abuse	50 (23%)	2
General Childhood Trauma	123 (56.7%)	7

Table 3. Standardized path-analysis model estimates investigating the association between high-order trauma factor and the six depression dimensions.

	Estimates	S.E.	Est./S.E.	p-value
Insomnia	-0.008	0.062	-0.136	0.892
Motor Retardation/Non-interactiveness	-0.024	0.049	-0.486	0.627
Agitation	0.118	0.075	1.58	0.114
Cognitive	0.157	0.049	3.217	0.001
Appetite	0.043	0.064	0.666	0.505
Sexual	0.124	0.068	1.827	0.068

Model fit indices: RMSEA=0.024 (CI 90%=0.021-0.027), CFI=0.964, TLI=0.963

Note: Estimates, unstandardized parameter estimate; S.E., standardized error; Est./S.E., test statistic (z value); RMSEA, root mean square error of approximation; CI, confidence interval; CFI, comparative fit index; TLI, Tucker-Lewis index.

Table 4. Standardized regression estimates from the Multiple Index Multiple Indicators (MIMIC) model investigating the association between lower-order trauma factors and the six depression dimensions.

	Estimates	S.E.	Est./S.E.	p-value
Insomnia				
Physical Neglect	0.15	0.269	0.558	0.577
Emotional Neglect	-0.268	0.571	-0.47	0.639
Sexual Abuse	-0.007	0.104	-0.071	0.944
Physical Abuse	0.163	0.366	0.445	0.656
Emotional Abuse	-0.572	0.694	-0.824	0.41
Motor Retardation/Non-interactiveness				
Physical Neglect	-0.361	0.289	-1.246	0.213
Emotional Neglect	-0.408	0.551	-0.741	0.458
Sexual Abuse	-0.132	0.092	-1.423	0.155
Physical Abuse	0.247	0.315	0.786	0.432
Emotional Abuse	-0.201	0.607	-0.33	0.741
Agitation				
Physical Neglect	0.189	0.307	0.614	0.539
Emotional Neglect	-0.017	0.692	-0.025	0.98
Sexual Abuse	-0.008	0.113	-0.071	0.943
Physical Abuse	0.369	0.35	1.055	0.291
Emotional Abuse	-0.411	0.762	-0.539	0.59
Cognitive				
Physical Neglect	0.061	0.231	0.265	0.791
Emotional Neglect	0.853	0.447	1.909	0.056
Sexual Abuse	0.065	0.094	0.689	0.491
Physical Abuse	-0.453	0.284	-1.595	0.111
Emotional Abuse	1.392	0.559	2.491	0.013
Appetite				
Physical Neglect	0.457	0.301	1.519	0.129
Emotional Neglect	0.238	0.601	0.395	0.693
Sexual Abuse	0.033	0.106	0.309	0.757
Physical Abuse	0.058	0.37	0.157	0.875
Emotional Abuse	-0.252	0.693	-0.364	0.716
Sexual				
Physical Neglect	-0.026	0.349	-0.076	0.94
Emotional Neglect	0.694	0.62	1.12	0.263
Sexual Abuse	0.175	0.133	1.313	0.189
Physical Abuse	-0.438	0.409	-1.072	0.284
Emotional Abuse	1.157	0.74	1.563	0.118

Model fit indices: RMSEA=0.025 (CI 90%=0.022-0.028), CFI=0.961, TLI=0.959

Note: Estimates, unstandardized parameter estimate; S.E., standardized error; Est./S.E., test statistic (z value); RMSEA, root mean square error of approximation; CI, confidence interval; CFI, comparative fit index; TLI, Tucker-Lewis index.

Supplemental Table 1. Factor Loadings of Childhood Trauma Questionnaire Confirmatory Factor Analysis.

	Estimates	S.E.	Est./S.E.	p-Value
Low Order Factors				
<i>Physical Neglect</i>				
Item 1	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Item 4	0.896	0.137	6.555	<0.001
Item 6	1.146	0.118	9.748	<0.001
<i>Emotional Neglect</i>				
Item 5	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Item 7	1.397	0.126	11.091	<0.001
Item 13	1.099	0.106	10.394	<0.001
Item 19	1.381	0.119	11.583	<0.001
Item 28	1.599	0.140	11.407	<0.001
Item 2	1.222	0.125	9.756	<0.001
Item 26	1.204	0.112	10.710	<0.001
<i>Sexual Abuse</i>				
Item 20	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Item 21	0.986	0.028	35.188	<0.001
Item 23	1.019	0.018	56.798	<0.001
Item 24	1.028	0.017	59.200	<0.001
Item 27	0.941	0.024	39.507	<0.001
<i>Physical Abuse</i>				
Item 9	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Item 11	1.274	0.104	12.269	<0.001
Item 12	1.219	0.099	12.262	<0.001
Item 15	1.312	0.107	12.207	<0.001
Item 17	1.078	0.101	10.728	<0.001
<i>Emotional Abuse</i>				
Item 3	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Item 8	1.256	0.103	12.240	<0.001
Item 14	1.140	0.089	12.766	<0.001
Item 18	1.191	0.101	11.840	<0.001
Item 25	1.281	0.104	12.306	<0.001
High Order Trauma				
Physical Neglect	1.000	0.000	[Ref]	[Ref]
Emotional Neglect	-0.903	0.107	-8.473	<0.001
Sexual Abuse	0.864	0.116	7.431	<0.001
Physical Abuse	1.091	0.123	8.842	<0.001
Emotional Abuse	1.057	0.114	9.242	<0.001
Model fit indices:	RMSEA=0.040 (CI 90%=0.029-0.050), CFI=0.990, TLI=0.989.			

Note: [Ref], Reference; Estimates, unstandardized parameter estimate; S.E., standardized error; Est./S.E., test statistic (z value); RMSEA, root mean square error of approximation; CI, confidence interval; CFI, comparative fit index; TLI, Tucker-Lewis index.

5. Considerações finais

A depressão, a despeito do formidável investimento financeiro e humano das últimas décadas, segue sendo uma enfermidade de altíssimo custo pessoal e social. Inicialmente, o advento da eletroconvulsoterapia (ECT), mas em especial a introdução dos antidepressivos tricíclicos (ADT) na prática clínica, marcaram uma mudança importante no cuidado médico. A partir de então, os sucessivos medicamentos antidepressivos que foram sendo introduzidos contribuíram mais para uma melhora no perfil de efeitos adversos do que propriamente por terem apresentado alguma superioridade real em termos de eficácia. Atualmente, grandes nomes da psiquiatria mundial, como Gordon Parker e Thomas Insel, não se cansam em apontar a heterogeneidade do fenótipo depressivo como uma das grandes vilãs a emperrar o avanço das pesquisas clínicas, etiológicas e fisiopatológicas em depressão. Conforme observado por Insel et al., categorias diagnósticas baseadas em consensos de especialistas têm falhado em se alinhar com os conhecimentos que vêm emergindo dos campos da neurociência clínica e da genética; as fronteiras dessas categorias não têm sido capazes de prever adequadamente resposta a tratamento; e, possivelmente o mais importante, essas categorias talvez não estejam capturando os mecanismos subjacentes fundamentais destas enfermidades (Insel, Cuthbert et al. 2010). Logo, abordagens que se propusessem a melhor esclarecer limitações relativas à heterogeneidade do fenótipo depressivo seriam muito bem-vindas.

A contribuição desta tese para o estudo da depressão maior é a integração de diferentes instrumentos, e particularmente de instrumentos com distintos modelos conceituais, bem como a demonstração de uma possível

especificidade de trauma na infância como um fator de risco para uma dimensão específica da sintomatologia depressiva: os sintomas cognitivos.

No **artigo 1** foram utilizados procedimentos estatísticos sofisticados para a identificação e interpretação dos fatores latentes de depressão: as Análises Fatoriais Exploratória e Confirmatória, com *item-level analysis*, que, além de proverem fatores clinicamente úteis e estatisticamente robustos, também demonstraram um gradiente de gravidade através das distintas dimensões de depressão. As dimensões encontradas, em seu gradiente de menor a maior gravidade, foram as seguintes: 1) sexual, 2) cognitiva, 3) insônia, 4) apetite, 5) não-interatividade/retardo psicomotor e 6) agitação. O modelo proposto está de acordo com outros que buscam uma aproximação com dimensões mais “básicas” dos transtornos psiquiátricos, dentro de uma perspectiva transnosológica, tais como o sistema *Research Domain Criteria* (RDoC) (Cuthbert and Insel 2013). A pesquisa no RDoC pode ser concebida da seguinte forma: uma matriz, em que as linhas representariam os vários constructos agrupados hierarquicamente em grandes domínios funcionais (e.g., emotividade negativa, cognição), e as colunas representariam os diferentes níveis de análise (genéticos, moleculares, celulares, etc.) (Insel, Cuthbert et al. 2010). De maneira análoga, neste artigo 1, as distintas dimensões encontradas poderiam equiparar-se às linhas dessa matriz, e os diferentes instrumentos utilizados para mensurá-las seriam as colunas da matriz.

No **artigo 2** foram investigadas possíveis associações entre essas diferentes dimensões de depressão encontradas e história de trauma na infância. Investigou-se também associações entre essas dimensões

depressivas e distintos subtipos de trauma: abuso físico, abuso emocional e abuso sexual, negligência física e negligência emocional. Tendo em vista a relevância deste fator de risco – trauma infantil – para o risco futuro de depressão, ele foi utilizado como um potencial validador para o modelo proposto. Obteve-se, então, dois interessantes achados. Primeiro, trauma na infância não é um fator de risco geral que afeta indistintamente todos os domínios de depressão; apenas a dimensão cognitiva de depressão esteve associada a trauma infantil. Segundo, dos subtipos de trauma investigados, apenas abuso emocional esteve associado a sintomas cognitivos de depressão; não se verificou essa associação com nenhum outro subtipo de trauma. Esses achados podem ter implicações terapêuticas e conceituais, tanto para a prática clínica quanto para a pesquisa, e reforçam uma noção atual: a de que determinados agrupamentos sintomatológicos, refletindo domínios neurofuncionais, poderiam apresentar especificidades etiológicas e fisiopatológicas. Há evidências que sugerem que uma série de características neuroendócrinas, na literatura tradicionalmente associadas à depressão (como a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), estariam na verdade associadas a trauma infantil, sendo a depressão um possível fator de confusão nessa associação (Heim, Newport et al. 2008). Portanto, seus resultados sugerem a existência de subtipos de depressão biologicamente distintos em função de trauma na infância (Heim, Newport et al. 2008). Ainda assim, não está claro se trauma na infância estaria associado de maneira mais genérica e inespecífica à sintomatologia depressiva, ou se a características específicas desse transtorno tão heterogêneo; o presente estudo ajuda a iluminar essa questão.

Há também outras possibilidades e potencialidades a serem exploradas em relação ao modelo multidimensional apresentado, além da busca de associações com fatores de risco – como no caso, trauma infantil. Propõe-se que possa ser utilizado em estudos de avaliação de resposta a tratamento, tanto medicamentosos quanto psicoterápicos, em estudos etiológicos (genéticos e não-genéticos) e fisiopatológicos, na busca de associações com outros fatores de risco (e.g., doenças clínicas), entre outros.

Sugere-se também um olhar mais atento às consequências nefastas do abuso emocional, frequente e infelizmente negligenciado como um grave fator de risco para psicopatologia na vida adulta, e também de difícil detecção, por na maior parte das vezes não deixar marcas imediatamente aparentes.

Enfim, a proposta deste trabalho é poder contribuir de alguma forma, através da construção do conhecimento, para aliviar a dor desta grave enfermidade que afeta tão amiúde a alma e a condição humana. Salienta-se a proposta de um modelo que não se encaixa prontamente nos sistemas diagnósticos e classificatórios hegemônicos, o DSM e a CID, mas que também não os renega, e que vai ao encontro de outros modelos que buscam uma aproximação com dimensões mais “básicas” dos transtornos psiquiátricos, dentro de uma perspectiva transnosológica.

6. Referências bibliográficas

- Akiskal, H. S. and W. T. McKinney, Jr. (1973). "Depressive disorders: toward a unified hypothesis." Science **182**(4107): 20-29.
- Beck, A. T. (2008). "The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates." Am J Psychiatry **165**(8): 969-977.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G. (1979). Cognitive Therapy of Depression. New York, NY, Guilford Press.
- Beck, A. T., R. A. Steer, J. S. Beck and C. F. Newman (1993). "Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression." Suicide Life Threat Behav **23**(2): 139-145.
- Bohacek, J., M. Farinelli, O. Mirante, G. Steiner, K. Gapp, G. Coiret, M. Ebeling, G. Duran-Pacheco, A. L. Iniguez, F. Manuella, J. L. Moreau and I. M. Mansuy (2015). "Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress." Mol Psychiatry **20**(5): 621-631.
- Braun, S. R., B. Gregor and U. S. Tran (2013). "Comparing bona fide psychotherapies of depression in adults with two meta-analytical approaches." PLoS One **8**(6): e68135.
- Brietzke, E., M. Kauer Sant'anna, A. Jackowski, R. Grassi-Oliveira, J. Bucker, A. Zugman, R. B. Mansur and R. A. Bressan (2012). "Impact of childhood stress on psychopathology." Rev Bras Psiquiatr **34**(4): 480-488.
- Buhler, J., F. Seemuller and D. Lage (2014). "The predictive power of subgroups: an empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment." J Affect Disord **163**: 81-87.
- Calabrese, F., R. Molteni, G. Racagni and M. A. Riva (2009). "Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders." Psychoneuroendocrinology **34 Suppl 1**: S208-216.
- Cappelleri, J. C., J. Jason Lundy and R. D. Hays (2014). "Overview of classical test theory and item response theory for the quantitative assessment of items in developing patient-reported outcomes measures." Clin Ther **36**(5): 648-662.
- Caspi, A., K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite and R. Poulton (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science **301**(5631): 386-389.
- Castren, E. (2014). "Neurotrophins and psychiatric disorders." Handb Exp Pharmacol **220**: 461-479.
- Cattaneo, A., F. Macchi, G. Plazzotta, B. Veronica, L. Bocchio-Chiavetto, M. A. Riva and C. M. Pariante (2015). "Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis." Front Cell Neurosci **9**: 40.
- Chen, J., Y. Cai, E. Cong, Y. Liu, J. Gao, Y. Li, M. Tao, K. Zhang, X. Wang, C. Gao, L. Yang, K. Li, J. Shi, G. Wang, L. Liu, J. Zhang, B. Du, G. Jiang, J. Shen, Z. Zhang, W. Liang, J. Sun, J. Hu, T. Liu, X. Wang, G. Miao, H. Meng,

- Y. Li, C. Hu, Y. Li, G. Huang, G. Li, B. Ha, H. Deng, Q. Mei, H. Zhong, S. Gao, H. Sang, Y. Zhang, X. Fang, F. Yu, D. Yang, T. Liu, Y. Chen, X. Hong, W. Wu, G. Chen, M. Cai, Y. Song, J. Pan, J. Dong, R. Pan, W. Zhang, Z. Shen, Z. Liu, D. Gu, X. Wang, X. Liu, Q. Zhang, Y. Li, Y. Chen, K. S. Kendler, S. Shi and J. Flint (2014). "Childhood sexual abuse and the development of recurrent major depression in Chinese women." PLoS One **9**(1): e87569.
- Cuijpers, P., J. Li, S. G. Hofmann and G. Andersson (2010). "Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis." Clin Psychol Rev **30**(6): 768-778.
- Cuthbert, B. N. and T. R. Insel (2013). "Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC." BMC Med **11**: 126.
- Danese, A., T. E. Moffitt, H. Harrington, B. J. Milne, G. Polanczyk, C. M. Pariante, R. Poulton and A. Caspi (2009). "Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers." Arch Pediatr Adolesc Med **163**(12): 1135-1143.
- Danese, A., T. E. Moffitt, C. M. Pariante, A. Ambler, R. Poulton and A. Caspi (2008). "Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment." Arch Gen Psychiatry **65**(4): 409-415.
- Dantzer, R., J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson and K. W. Kelley (2008). "From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain." Nat Rev Neurosci **9**(1): 46-56.
- DeVellis, R. F. (2006). "Classical test theory." Med Care **44**(11 Suppl 3): S50-59.
- Dias, A., L. Sales, D. J. Hessen and R. J. Kleber (2014). "Child maltreatment and psychological symptoms in a Portuguese adult community sample: the harmful effects of emotional abuse." Eur Child Adolesc Psychiatry.
- Duman, R. S. and L. M. Monteggia (2006). "A neurotrophic model for stress-related mood disorders." Biol Psychiatry **59**(12): 1116-1127.
- Edwards, B. C., M. J. Lambert, P. W. Moran, T. McCully, K. C. Smith and A. G. Ellingson (1984). "A meta-analytic comparison of the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression as measures of treatment outcome." Br J Clin Psychol **23 (Pt 2)**: 93-99.
- Embretson, S. E. and S. P. Reise (2000). Item response theory for psychologists. Mahwah, N.J., L. Erlbaum Associates.
- Essex, M. J., W. T. Boyce, C. Hertzman, L. L. Lam, J. M. Armstrong, S. M. Neumann and M. S. Kobor (2013). "Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence." Child Dev **84**(1): 58-75.
- Fernandez-Abascal, E. G. and M. D. Martin-Diaz (2015). "Dimensions of emotional intelligence related to physical and mental health and to health behaviors." Front Psychol **6**: 317.

- Ferrari, A. J., F. J. Charlson, R. E. Norman, S. B. Patten, G. Freedman, C. J. Murray, T. Vos and H. A. Whiteford (2013). "Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010." PLoS Med **10**(11): e1001547.
- Fleck, M. P., M. T. Berlim, B. Lafer, E. B. Sougey, J. A. Del Porto, M. A. Brasil, M. F. Jurueña and L. A. Hetem (2009). "[Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]." Rev Bras Psiquiatr **31 Suppl 1**: S7-17.
- Fleck, M. P., M. L. Chaves, M. F. Poirier-Littre, M. C. Bourdel, H. Loo and J. D. Guelfi (2004). "Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients." J Nerv Ment Dis **192**(2): 103-110.
- Fournier, J. C., R. J. DeRubeis, S. D. Hollon, S. Dimidjian, J. D. Amsterdam, R. C. Shelton and J. Fawcett (2010). "Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis." JAMA **303**(1): 47-53.
- Freud, S. (1915). Luto e Melancolia. Obras psicológicas completas de Sigmund Freud edição standard brasileira, Imago. **14**: 275-291.
- Fried, E. I. and R. M. Nesse (2014). "Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study." J Affect Disord **172C**: 96-102.
- Friis, R. H., H. U. Wittchen, H. Pfister and R. Lieb (2002). "Life events and changes in the course of depression in young adults." Eur Psychiatry **17**(5): 241-253.
- Frodl, T. and V. O'Keane (2013). "How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans." Neurobiol Dis **52**: 24-37.
- Gaudiano, B. A. and M. Zimmerman (2010). "The relationship between childhood trauma history and the psychotic subtype of major depression." Acta Psychiatr Scand **121**(6): 462-470.
- Gelaye, B., M. G. Tadesse, M. A. Williams, J. R. Fann, A. Vander Stoep and X. H. Andrew Zhou (2014). "Assessing validity of a depression screening instrument in the absence of a gold standard." Ann Epidemiol **24**(7): 527-531.
- Gibb, B. E., I. Chelminski and M. Zimmerman (2007). "Childhood emotional, physical, and sexual abuse, and diagnoses of depressive and anxiety disorders in adult psychiatric outpatients." Depress Anxiety **24**(4): 256-263.
- Gladstone, G. L., G. B. Parker, P. B. Mitchell, G. S. Malhi, K. Wilhelm and M. P. Austin (2004). "Implications of childhood trauma for depressed women: an analysis of pathways from childhood sexual abuse to deliberate self-harm and revictimization." Am J Psychiatry **161**(8): 1417-1425.
- Gottesman, II and T. D. Gould (2003). "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions." Am J Psychiatry **160**(4): 636-645.
- Gottesman, II and J. Shields (1973). "Genetic theorizing and schizophrenia." Br J Psychiatry **122**(566): 15-30.

- Greenberg, R. P., R. F. Bornstein, M. D. Greenberg and S. Fisher (1992). "A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions." J Consult Clin Psychol **60**(5): 664-669; discussion 670-667.
- Greene, S. M. (1989). "The relationship between depression and hopelessness. Implications for current theories of depression." Br J Psychiatry **154**: 650-659.
- Harald, B. and P. Gordon (2012). "Meta-review of depressive subtyping models." J Affect Disord **139**(2): 126-140.
- Harkness, K. L., R. M. Bagby and S. H. Kennedy (2012). "Childhood maltreatment and differential treatment response and recurrence in adult major depressive disorder." J Consult Clin Psychol **80**(3): 342-353.
- Hashmi, A. M., Z. Butt and M. Umair (2013). "Is depression an inflammatory condition? A review of available evidence." J Pak Med Assoc **63**(7): 899-906.
- Hasler, G., W. C. Drevets, H. K. Manji and D. S. Charney (2004). "Discovering endophenotypes for major depression." Neuropsychopharmacology **29**(10): 1765-1781.
- Hasler, G. and G. Northoff (2011). "Discovering imaging endophenotypes for major depression." Mol Psychiatry **16**(6): 604-619.
- Heim, C., D. J. Newport, T. Mletzko, A. H. Miller and C. B. Nemeroff (2008). "The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans." Psychoneuroendocrinology **33**(6): 693-710.
- Hornung, O. P. and C. M. Heim (2014). "Gene-environment interactions and intermediate phenotypes: early trauma and depression." Front Endocrinol (Lausanne) **5**: 14.
- Huh, H. J., S. Y. Kim, J. J. Yu and J. H. Chae (2014). "Childhood trauma and adult interpersonal relationship problems in patients with depression and anxiety disorders." Ann Gen Psychiatry **13**: 26.
- Hyman, S. E. and W. S. Fenton (2003). "Medicine. What are the right targets for psychopharmacology?" Science **299**(5605): 350-351.
- Insel, T., B. Cuthbert, M. Garvey, R. Heinssen, D. S. Pine, K. Quinn, C. Sanislow and P. Wang (2010). "Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders." Am J Psychiatry **167**(7): 748-751.
- Insel, T. R. and D. S. Charney (2003). "Research on major depression: strategies and priorities." JAMA **289**(23): 3167-3168.
- John, B. and K. R. Lewis (1966). "Chromosome variability and geographic distribution in insects." Science **152**(3723): 711-721.
- Joiner, T. E., Jr., R. A. Steer, L. Y. Abramson, L. B. Alloy, G. I. Metalsky and N. B. Schmidt (2001). "Hopelessness depression as a distinct dimension of depressive symptoms among clinical and non-clinical samples." Behav Res Ther **39**(5): 523-536.
- Keers, R., R. Uher, B. Gupta, M. Rietschel, T. G. Schulze, J. Hauser, M. Skibinska, N. Henigsberg, P. Kalember, W. Maier, A. Zobel, O. Mors, A. S. Kristensen, D. Kozel, C. Giovannini, J. Mendlewicz, S. Kumar, P. McGuffin, A.

- E. Farmer and K. J. Aitchison (2010). "Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GENDEP." J Affect Disord **127**(1-3): 337-342.
- Kendler, K. S. (1998). "Anna-Monika-Prize paper. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective." Pharmacopsychiatry **31**(1): 5-9.
- Kendler, K. S. and S. H. Aggen (2014). "Clarifying the causal relationship in women between childhood sexual abuse and lifetime major depression." Psychol Med **44**(6): 1213-1221.
- Kendler, K. S., J. W. Kuhn and C. A. Prescott (2004). "Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women." Psychol Med **34**(8): 1475-1482.
- Kessler, R. C., P. Berglund, O. Demler, R. Jin, D. Koretz, K. R. Merikangas, A. J. Rush, E. E. Walters, P. S. Wang and R. National Comorbidity Survey (2003). "The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." JAMA **289**(23): 3095-3105.
- Kirsch, I., B. J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, A. Scoboria, T. J. Moore and B. T. Johnson (2008). "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration." PLoS Med **5**(2): e45.
- Kohut, H. (1971). The analysis of the self. New York, NY, International Universities
- Korszun, A., V. Moskvina, S. Brewster, N. Craddock, F. Ferrero, M. Gill, I. R. Jones, L. A. Jones, W. Maier, O. Mors, M. J. Owen, M. Preisig, T. Reich, M. Rietschel, A. Farmer and P. McGuffin (2004). "Familiality of symptom dimensions in depression." Arch Gen Psychiatry **61**(5): 468-474.
- Luppa, M., S. Heinrich, M. C. Angermeyer, H. H. König and S. G. Riedel-Heller (2007). "Cost-of-illness studies of depression: a systematic review." J Affect Disord **98**(1-2): 29-43.
- Lux, V., S. H. Aggen and K. S. Kendler (2010). "The DSM-IV definition of severity of major depression: inter-relationship and validity." Psychol Med **40**(10): 1691-1701.
- Machado, S. P., Schestatsky, S.S. (2015). Abordagem psicodinâmica do paciente deprimido. Psicoterapia de orientação analítica fundamentos teóricos e clínicos. Porto Alegre, RS, Artmed: 513-532.
- Maes, M., R. Yirmiya, J. Noraberg, S. Brene, J. Hibbeln, G. Perini, M. Kubera, P. Bob, B. Lerer and M. Maj (2009). "The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression." Metab Brain Dis **24**(1): 27-53.
- Maffioletti, E., D. Tardito, M. Gennarelli and L. Bocchio-Chiavetto (2014). "Micro spies from the brain to the periphery: new clues from studies on microRNAs in neuropsychiatric disorders." Front Cell Neurosci **8**: 75.

- Marsiglia, F. F., S. Kulis, H. Garcia Perez and M. Bermudez-Parsai (2011). "Hopelessness, family stress, and depression among Mexican-heritage mothers in the southwest." Health Soc Work **36**(1): 7-18.
- Martins, C. M., C. Von Werne Baes, S. M. Tofoli and M. F. Jurueña (2014). "Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in adults." J Nerv Ment Dis **202**(11): 774-782.
- McEwen, B. S., L. Eiland, R. G. Hunter and M. M. Miller (2012). "Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress." Neuropharmacology **62**(1): 3-12.
- Miller, G. and E. Chen (2007). "Unfavorable socioeconomic conditions in early life presage expression of proinflammatory phenotype in adolescence." Psychosom Med **69**(5): 402-409.
- Myint, A. M. and Y. K. Kim (2014). "Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **48**: 304-313.
- Nemeroff, C. B., C. M. Heim, M. E. Thase, D. N. Klein, A. J. Rush, A. F. Schatzberg, P. T. Ninan, J. P. McCullough, Jr., P. M. Weiss, D. L. Dunner, B. O. Rothbaum, S. Kornstein, G. Keitner and M. B. Keller (2003). "Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(24): 14293-14296.
- Pace, T. W., T. C. Mletzko, O. Alagbe, D. L. Musselman, C. B. Nemeroff, A. H. Miller and C. M. Heim (2006). "Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress." Am J Psychiatry **163**(9): 1630-1633.
- Parker, G. (2000). "Classifying depression: should paradigms lost be regained?" Am J Psychiatry **157**(8): 1195-1203.
- Parker, G. (2005). "Beyond major depression." Psychol Med **35**(4): 467-474.
- Parker, G. (2008). "How should mood disorders be modelled?" Aust N Z J Psychiatry **42**(10): 841-850.
- Parker, G. and H. Brotchie (2009). "[Major depression invites major concerns]." Rev Bras Psiquiatr **31 Suppl 1**: S3-6.
- Pettersson, A., K. B. Bostrom, P. Gustavsson and L. Ekselius (2015). "Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review." Nord J Psychiatry: 1-12.
- Pigott, H. E., A. M. Leventhal, G. S. Alter and J. J. Boren (2010). "Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research." Psychother Psychosom **79**(5): 267-279.
- Provencal, N. and E. B. Binder (2015). "The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before." Exp Neurol **268**: 10-20.
- Prusoff, B. A., G. L. Klerman and E. S. Paykel (1972). "Concordance between clinical assessments and patients' self-report in depression." Arch Gen Psychiatry **26**(6): 546-552.

- Regier, D. A., W. E. Narrow, D. E. Clarke, H. C. Kraemer, S. J. Kuramoto, E. A. Kuhl and D. J. Kupfer (2013). "DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses." Am J Psychiatry **170**(1): 59-70.
- Rush, A. J., M. H. Trivedi, T. J. Carmody, H. M. Ibrahim, J. C. Markowitz, G. I. Keitner, S. G. Kornstein, B. Arnow, D. N. Klein, R. Manber, D. L. Dunner, A. J. Gelenberg, J. H. Kocsis, C. B. Nemeroff, J. Fawcett, M. E. Thase, J. M. Russell, D. N. Jody, F. E. Borian and M. B. Keller (2005). "Self-reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients." Neuropsychopharmacology **30**(2): 405-416.
- Rush, A. J., M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, A. A. Nierenberg, J. W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M. E. Thase, P. W. Lavori, B. D. Lebowitz, P. J. McGrath, J. F. Rosenbaum, H. A. Sackeim, D. J. Kupfer, J. Luther and M. Fava (2006). "Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report." Am J Psychiatry **163**(11): 1905-1917.
- Rush, A. J., D. Warden, S. R. Wisniewski, M. Fava, M. H. Trivedi, B. N. Gaynes and A. A. Nierenberg (2009). "STAR*D: revising conventional wisdom." CNS Drugs **23**(8): 627-647.
- Salum, G. A., G. G. Manfro and M. P. Fleck (2011). "What is not "Effective" in Mild to Moderate Depression: Antidepressants or the Hamilton Rating Scale for Depression?" CNS Spectr **16**(4): 99.
- Santor, D. A. and J. C. Coyne (2001). "Examining symptom expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression." Psychol Assess **13**(1): 127-139.
- Sayer, N. A., Sackheim, H.A., Moeller, J.R., Prudic, J., Devanand, D.P., Coleman, E.A., Kiersky, J.E. (1993). "The relations between observer-rating and self-report of depressive symptomatology." Psychological Assessment **5**(3): 350-360.
- Schiepers, O. J., M. C. Wichers and M. Maes (2005). "Cytokines and major depression." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(2): 201-217.
- Scott, K. M., K. A. McLaughlin, D. A. Smith and P. M. Ellis (2012). "Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings." Br J Psychiatry **200**(6): 469-475.
- Shafer, A. B. (2006). "Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung." J Clin Psychol **62**(1): 123-146.
- Silva, M. T., T. F. Galvao, S. S. Martins and M. G. Pereira (2014). "Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis." Rev Bras Psiquiatr **36**(3): 262-270.
- Slopen, N., K. C. Koenen and L. D. Kubzansky (2014). "Cumulative adversity in childhood and emergent risk factors for long-term health." J Pediatr **164**(3): 631-638 e631-632.

Steer, R. A., Beck, A.T., Riskind, J.H., Brown, G. (1987). "Relationships between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Psychiatric Rating Scale for depression in depressed outpatients." Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment **9**(3): 327-339.

Taylor, M. A. and M. Fink (2008). "Restoring melancholia in the classification of mood disorders." J Affect Disord **105**(1-3): 1-14.

Uher, R., A. Farmer, W. Maier, M. Rietschel, J. Hauser, A. Marusic, O. Mors, A. Elkin, R. J. Williamson, C. Schmael, N. Henigsberg, J. Perez, J. Mendlewicz, J. G. Janzing, A. Zobel, M. Skibinska, D. Kozel, A. S. Stamp, M. Bajs, A. Placentino, M. Barreto, P. McGuffin and K. J. Aitchison (2008). "Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study." Psychol Med **38**(2): 289-300.

Uher, R., W. Maier, J. Hauser, A. Marusic, C. Schmael, O. Mors, N. Henigsberg, D. Souery, A. Placentino, M. Rietschel, A. Zobel, M. Dmitrzak-Weglarz, A. Petrovic, L. Jorgensen, P. Kalember, C. Giovannini, M. Barreto, A. Elkin, S. Landau, A. Farmer, K. J. Aitchison and P. McGuffin (2009). "Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression." Br J Psychiatry **194**(3): 252-259.

Uher, R., J. L. Payne, B. Pavlova and R. H. Perlis (2014). "Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV." Depress Anxiety **31**(6): 459-471.

Uher, R., R. H. Perlis, N. Henigsberg, A. Zobel, M. Rietschel, O. Mors, J. Hauser, M. Z. Dernovsek, D. Souery, M. Bajs, W. Maier, K. J. Aitchison, A. Farmer and P. McGuffin (2012). "Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms." Psychol Med **42**(5): 967-980.

Uher, R., R. H. Perlis, A. Placentino, M. Z. Dernovsek, N. Henigsberg, O. Mors, W. Maier, P. McGuffin and A. Farmer (2012). "Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other?" Depress Anxiety **29**(12): 1043-1049.

Vrieze, E. D., K.; Bruffaerts, R.; Hermans, D.; Pizzagalli, D.; Sinaert, P.; Hompes, T.; de Boer, P.; Schmidt, M.; Claes, S; (2014). "Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome." Journal of Affective Disorders(155): 35-41.

Williamson, L. L. and S. D. Bilbo (2013). "Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability." Brain Behav Immun **30**: 186-194.

Zhao, Y. J., M. Y. Du, X. Q. Huang, S. Lui, Z. Q. Chen, J. Liu, Y. Luo, X. L. Wang, G. J. Kemp and Q. Y. Gong (2014). "Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis." Psychol Med **44**(14): 2927-2937.

Zlotnick, C., J. Mattia and M. Zimmerman (2001). "Clinical features of survivors of sexual abuse with major depression." Child Abuse Negl **25**(3): 357-367.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 (Inventário de Depressão de Beck)

Inventário de Depressão de Beck – Versão Brasileira

Nome: _____

Idade: _____

Data: ____/____/____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>
13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

7.2. Anexo 2 (Escala de Depressão de Hamilton – 17 itens)

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

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

2. SENTIMENTOS DE CULPA

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

3. SUICÍDIO

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

4. INSÔNIA INICIAL

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

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2(exceto 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 apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese

0. Ausente :
1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0. Nenhum
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
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

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

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

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.

7.3. Anexo 3 (Core Assessment of Psychomotor Change)

CORE

Diretrizes para Avaliação

1 Não-interatividade

Durante que proporção da entrevista o paciente não responde às “deixas (dicas) sociais” ou deixa de interagir com o entrevistador, i.e., dá a impressão de que o entrevistador não foi percebido? *Um paciente não interativo não necessariamente demonstra um prejuízo da concentração.*

0 – Consistentemente interativo

1 – Não interativo uma parte do tempo

2 – Não interativo uma grande parte do tempo

3 – Não interativo quase todo o tempo

2 Imobilidade facial

O avaliador deve estimar a falta de variabilidade momento-a-momento da expressão facial. A profundidade (mantida) da expressão é importante, sendo que mudanças transitórias e superficiais ou reações meramente sociais não devem receber muita atenção. Desconsidere o piscar fisiológico na sua avaliação.

0 – Mobilidade facial dentro dos limites normais

1 – Mobilidade facial um pouco restrita

2 – Mobilidade facial moderadamente restrita

3 – Face fixa e imóvel

3 Curvatura postural

Julgue a presença e a gravidade da curvatura postural (i.e., cabeça inclinada, ombros caídos) de acordo com a idade e o status físico do paciente, enquanto o paciente está sentado, em pé e caminhando.

0 – Sem curvatura

- 1 – Postura levemente curvada
 - 2 – Postura moderadamente curvada
 - 3 – Postura marcadamente curvada
-

4 Não-reatividade

Avalie qualquer falha por parte do paciente em demonstrar melhora no humor em resposta a alguma gentileza ou às suas tentativas de alegrar (animar) o paciente. Se não há reatividade espontânea, teste-a formalmente (e.g., pergunte a respeito de um interesse ou evento normalmente prazeroso, elogie o paciente sobre alguma característica ou realização ou utilize o humor). Sorrisos espontâneos ou não-forçados durante a entrevista devem gerar uma pontuação “0” para não-reatividade. Sorrisos superficiais ou forçados favorecem uma pontuação positiva.

0 – Humor apropriadamente reativo

- 1 – Humor levemente não-reativo
- 2 – Humor moderadamente não-reativo
- 3 – Humor gravemente não-reativo (nem piorando nem melhorando)

5 Apreensão facial

Pontue a proporção em que a face do paciente demonstra apreensão mórbida sustentada, perplexidade, atordoamento (estar desorientado), temor ou preocupação torturante. A apreensão não pode ser aliviada substancialmente por tentativas do entrevistador de oferecer conforto realista ou resseguramento. O item não deve ser pontuado a menos que a apreensão seja claramente patológica ou persistente.

0 – Sem apreensão facial

- 1 – Leve apreensão facial
- 2 – Moderada apreensão facial
- 3 – Marcada apreensão facial

6 Atraso da resposta verbal

Julgue a proporção na qual o paciente mostra atraso ou inibição em responder às perguntas. Leve em conta (adapte para) a escolaridade, cultura, idade e língua do paciente.

0 – Sem atraso óbvio para responder

- 1 – Atraso leve para responder
- 2 – Atraso moderado para responder
- 3 – Atraso grave para responder

7 Tamanho (comprimento) da resposta verbal

Pontue a proporção em que o paciente se abstém (“se trava”) de falar ou responder por qualquer extensão em resposta a questões mais abertas. Adapte ao nível educacional, cultural, idade e linguagem do paciente.

0 – Respostas com tamanho apropriado

- 1 – Respostas distintamente encurtadas
- 2 – Respostas geralmente com poucas palavras apenas
- 3 – Mudo(a)

8 Desatenção

Desatenção é, realmente, um prejuízo da concentração conforme julgado pelo observador. Pontue a proporção em que o paciente está desatento à entrevista e ao entrevistador. O paciente pode apresentar plena consciência, mas estar desatento. Isso difere da não-interatividade (Item 1) na medida em que o paciente pode parecer interagir mas é incapaz de manter a atenção à entrevista.

0 – Consistentemente atento

- 1 – Desatento uma parte do tempo
- 2 – Desatento grande parte do tempo
- 3 – Desatento quase todo o tempo

9 Agitação facial

Julgue a proporção em que os movimentos faciais e as variações na expressão do paciente indicam temor patológico, espanto, angústia, perplexidade ou tormento mental. A agitação pode ser comumente expressada por explosões súbitas de angústia ou de desespero. Em outros

momentos, a face do paciente pode perder mobilidade. Não pontue de acordo com as queixas de ansiedade do paciente. Não pontue movimentos discinésicos que não são associados tipicamente com características mentais atormentadas. Não pontue movimentos trêmulos ou doenças físicas que possam produzir tremores aparentes. Para distinguir de movimentos associados com ansiedade, reporte-se ao ponto 3 nas diretrizes gerais. Uma pontuação 3 requer agitação persistente e significativa e/ou vários períodos de agitação grave superimpostos em uma expressão facial de espanto, perplexidade e/ou de retardamento.

0 – Sem agitação facial

1 – Agitação facial leve

2 – Agitação facial moderada

3 – Agitação facial persistente e/ou vários períodos de marcada agitação facial

10 Imobilidade corporal (quantidade, não velocidade)

Julgue a proporção em que o paciente movimenta os membros, mãos e o corpo, de acordo com a idade e estado físico do paciente.

0 – Mobilidade dentro dos limites normais

1 – Mobilidade levemente restrita

2 – Mobilidade moderadamente restrita

3 – Virtualmente sem movimento (imóvel)

11 Agitação motora

Pontue atividade motora persistente, excessiva ou inapropriada manifestada por uma inabilidade característica do paciente em ficar sentado ou parado, indicando energia mal-orientada ou frustra. Movimentos típicos incluem ações como esfregar lentamente as mãos, ficar caminhando, contorcer-se ou vagar. Os movimentos podem apresentar uma qualidade autística. Não pontue tremores, discinesia ou maneirismos. Observe o Ponto 3 nas diretrizes gerais. Uma pontuação 2 poderia refletir agitação persistente de gravidade moderada ou períodos de agitação relativamente grave, enquanto uma pontuação 3 refletiria agitação persistente e grave.

0 – Sem anormalidade ou movimentos mais típicos de ansiedade

1 – Agitação motora leve

2 – Agitação persistente de gravidade moderada ou períodos de intensidade moderada

3 – Agitação motora grave, completamente incapaz de permanecer sentado

12 Pobreza de associações

Julgue quão vagas são as informações dadas e a proporção em que os tópicos e temas carecem de explicação ou de riqueza, novamente levando em consideração diferenças educacionais e culturais. Ignore a proporção em que o paciente fala livremente ou não. Pontue em resposta tanto a questões abertas quanto específicas.

0 – Sem anormalidade

1 – Leve pobreza de associações

2 – Moderada pobreza de associações

3 – Grave pobreza de associações

13 Movimentos lentificados (velocidade, não quantidade)

Pontue qualquer lentificação nos movimentos, levando em consideração a idade e o estado físico do paciente. Observe o paciente entrando e saindo da sala, sentando e levantando, ou teste pedindo ao paciente que caminhe pela extensão da sala.

0 – Movimentos de velocidade normal

1 – Movimentos levemente lentificados

2 – Movimentos moderadamente lentificados

3 – Movimentos gravemente lentificados

14 Estereotipia verbal

Pontue a proporção em que o discurso do paciente é morbidamente repetitivo ou perseverante (e.g., constantemente procura obter, mas geralmente inacessível à tranquilização, freqüentemente importunando ou queixando-se sem dar atenção ao tempo ou local). A repetição de assuntos limitados, freqüentemente de natureza mundana (corriqueira) ou aparentemente inapropriada é particularmente característica. Tipicamente, o efeito da interrupção em tal produção verbal é mínimo, bem como o

grau em que os assuntos do paciente são alterados ou desviados pela situação da entrevista.

0 – Sem estereotipia verbal óbvia

1 – Estereotipia verbal leve

2 – Estereotipia verbal moderada

3 – Estereotipia verbal grave

15 Atraso na atividade motora

Julgue a proporção em que o paciente demonstra atraso ou inibição para iniciar movimento (e.g., levantar-se para deixar a sala), de acordo com a idade e o status físico do paciente.

0 – Sem atraso óbvio na atividade motora

1 – Leve atraso na atividade motora

2 – Moderado atraso na atividade motora

3 – Grave atraso na atividade motora

16 Prejuízo na espontaneidade da fala

Julgue o prejuízo na espontaneidade da fala, levando em consideração qualquer provável influência educacional, cultural ou outra relevante e pontue em resposta tanto a questões abertas quanto específicas.

0 – Levanta assuntos espontaneamente

1 – Perda leve da espontaneidade

2 – Perda moderada da espontaneidade

3 – Sem fala espontânea

17 Lentificação do ritmo da fala

Julgue qualquer lentificação do ritmo da fala, de acordo com a idade e o status físico do paciente.

0 – Ritmo da fala normal

1 – Ritmo da fala levemente diminuída

2 – Ritmo da fala moderadamente diminuída

3 – Ritmo da fala marcadamente diminuída

18 Movimentos estereotipados

Pontue a presença e a gravidade de certos movimentos persistentes, repetitivos ou sem propósito. Movimentos estereotípicos são distintos, não-usuais, idiossincráticos e freqüentemente bizarros. Exemplos de movimentos estereotipados podem ser esfregar as mãos de uma maneira um tanto bizarra, picar a pele, remexer as roupas e a pele em associação com uma conduta autística e perturbada. Para serem pontuados como presentes os movimentos devem ser óbvios, característicos e pouco afetados por distração externa. Nós consideramos movimentos estereotipados como uma variável de alto grau de agitação motora (Item 11). Assim, todos os pacientes deprimidos com movimentos estereotipados apresentarão agitação motora, mas o inverso não é necessariamente verdadeiro. Se o Item 11 (“agitação motora”) apresentou escore “0”, então um escore “0” deve ser atribuído aqui.

0 – Movimentos normais não-estereotipados

1 – Grau leve de movimentos estereotipados (use para aqueles que demonstram apenas torcer as mãos)

2 – Grau moderado de movimentos estereotipados

3 – Grau grave de movimentos estereotipados

7.4. Anexo 4 (Childhood Trauma Questionnaire)

Questionário sobre traumas na infância

Marque com um “X” a resposta correspondente a cada uma das afirmações abaixo:

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas vezes ou a menor parte do tempo	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.					
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido”, “preguiçoso” ou “feio”.					
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
6. Eu tive que usar roupas sujas.					
7. Eu me senti amado.					
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
13. As pessoas da minha família cuidavam uma das outras.					
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou ofenderam.					
15. Eu acredito que fui maltratado fisicamente.					

16. Eu tive uma ótima infância.					
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
(Continua) Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas vezes ou a menor parte do tempo	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Sempre
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
22. Eu tive a melhor família do mundo.					
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
24. Alguém me molestou.					
25. Eu acredito que fui maltratado emocionalmente.					
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
27. Eu acredito que fui abusado sexualmente.					
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					

Número: _____

Data: ____/____/____