

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

**DIFERENÇAS NAS REDES DE SINTOMAS DE DEPRESSÃO A PARTIR DE
ESCALAS AVALIADAS PELO PACIENTE E PELO CLÍNICO**

Jacson Gabriel Feiten

Orientador: Marco Antonio Knob Caldieraro

Coorientador: Ives Cavalcante Passos

PORTO ALEGRE

2021

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
DIFERENÇAS NAS REDES DE SINTOMAS DE DEPRESSÃO A PARTIR DE
ESCALAS AVALIADAS PELO PACIENTE E PELO CLÍNICO

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

Autor: Jacson Gabriel Feiten
Orientador: Marco Antonio Knob Caldieraro
Coorientador: Ives Cavalcante Passos

PORTO ALEGRE

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Feiten, Jacson Gabriel

Diferenças nas redes de sintomas de depressão a partir de escalas avaliadas pelo paciente e pelo clínico / Jacson Gabriel Feiten. -- 2021.

66 f.

Orientador: Marco Antonio Caldieraro.

Coorientador: Ives Cavalcante Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Análise de redes. 2. Depressão. 3. Escala de Hamilton. 4. BDI. I. Caldieraro, Marco Antonio, orient. II. Passos, Ives Cavalcante, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Marco Antonio Caldieraro pela orientação e por todo o conhecimento compartilhado.

Ao professor Ives Cavalcante Passos pela acolhida no laboratório de Psiquiatria Molecular.

Ao professor Marcelo Fleck por apresentar e incentivar a pesquisa na área de rede de sintomas.

À professora Adriane Ribeiro Rosa pela supervisão no estágio à docência e à professora Clarissa Gama pela parceria em projetos de pesquisa.

Ao Bruno Paz Mosqueiro por ajudar a entender o banco de dados e ao Francisco Diego da Ponte pelo companheirismo, ajuda e amizade.

Aos colegas do grupo de pesquisa do PROTHUM e do Laboratório de Psiquiatria Molecular pela amizade e por todo o conhecimento compartilhado.

Aos meus amigos Michael e Vinicius pela ajuda e companheirismo em todos os momentos.

Ao meu amigo Gustavo por ajudar a refletir sobre o trabalho desenvolvido e à teacher Regina pela ajuda na apresentação.

À minha mãe e ao meu pai por todo carinho, incentivo e apoio em todos os momentos que precisei.

RESUMO

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é heterogêneo, mas as classificações oficiais e as escalas mais usadas são baseadas na premissa de que o TDM é um único transtorno e que os sintomas são igualmente importantes na avaliação de sua gravidade. Além disso, pacientes e clínicos frequentemente divergem em como avaliam a gravidade do TDM. Para melhor entender as diferenças entre as escalas de TDM usadas por clínicos e pacientes no contexto da heterogeneidade do TDM, realizamos análise de redes de modo a focar na interação dos sintomas em vez do escore total. **Métodos:** A Escala de Depressão de Hamilton e o Inventário de Depressão de Beck com 21 itens (BDI) pontuadas pelo clínico e pelo paciente, respectivamente, foram utilizadas para estimar as redes baseadas em 794 pacientes com TDM. As redes foram estimadas por meio do *software R 4.0.2* e *Graphical LASSO*, a detecção de comunidades de sintomas por *clique percolation* e *mixed graphical models* foram usados para avaliar a variância explicada de cada sintoma. **Resultados:** As redes apresentaram diferentes comunidades de sintomas e estrutura ($M=0.177$, $p=0.0028$). A força de conexão de culpa e sua associação com ideação suicida foi maior na rede BDI. **Limitações:** Dados transversais de pacientes com depressão severa, crônica e resistente a tratamento. **Conclusões:** O presente estudo sugere que a escala autoaplicada talvez tenha um melhor desempenho ao avaliar associação entre culpa e outros sintomas, especialmente ideação suicida. Comunidades de sintomas e conexões entre sintomas sugerem que insônia talvez seja um sintoma independente, portanto requerendo intervenções específicas. Alguns sintomas são similares e poderiam ser combinados.

Palavras-chave: depressão maior, rede de sintomas, escala de Hamilton, BDI

ABSTRACT

Background: Major depressive disorder (MDD) is heterogeneous, but official diagnostic classifications and widely used rating scales are based on the premise that MDD is a single disorder and that symptoms are equally important to assess severity. Also, patients and clinicians frequently diverge in how they evaluate MDD severity. In order to better understand the differences between MDD scales used by clinicians and patients in the context of MDD heterogeneity, we performed a network analysis from an approach that focuses on the interaction of symptoms rather than total score. **Methods:** The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Beck Depression Inventory with 21 items (BDI) scored by the clinician or patient, respectively, were used to estimate the networks based on 794 MDD patients. The networks were estimated using software R 4.0.2 and Graphical Lasso, identifying communities of symptoms by the clique percolation method, and the mixed graphical models were used to evaluate the explained variance of each symptom. **Results:** The networks presented different communities of symptoms and connection structure ($M=0.177$, $p=0.0028$). The guilt connection strength and its association with suicidal ideation was greater in the BDI network. **Limitations:** Transversal data from severe, chronic, or treatment resistant depression patients. **Conclusions:** The present study suggests that the self-rated scale may perform better when assessing association between guilt and other symptoms, especially suicidal ideation. Communities of symptoms and edges between symptoms suggest that insomnia may be an independent symptom, thus requiring specific interventions. Some similar items are strongly connected and could be collapsed.

Keywords: major depression; network analysis; HDRS; BDI

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

DALYs - *disability-adjusted life years*

DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

GENDEP - *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression]*

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

LASSO - *least absolute shrinkage and selection operator*

OMS - Organização Mundial da Saúde

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

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

TDM – Transtorno Depressivo Maior

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. INTRODUÇÃO.....	10
2.1. Depressão maior.....	10
2.2. Redes de sintomas.....	12
2.3. Redes de sintomas de depressão	13
2.4. Comparação de redes de diferentes modalidades de avaliação.....	13
3. JUSTIFICATIVA.....	14
4. OBJETIVOS	15
5. MÉTODOS.....	16
5.1. Amostra e escalas de avaliação de depressão	16
5.2. Método de estimação de redes	16
5.3. Medida de centralidade.....	16
5.4. Comunidades de sintomas.....	17
5.5. Métodos de comparação de redes	17
6. RESULTADOS.....	19
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
8. REFERÊNCIAS	57
9. ANEXOS.....	61
9.1. Anexo A – Escala de Depressão de Hamilton (17 itens).....	61
9.2. Anexo B – Inventário de Depressão de Beck (21 itens)	65

1. APRESENTAÇÃO

O presente trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Diferenças nas redes de sintomas de depressão a partir de escalas avaliadas pelo paciente e pelo clínico”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- Introdução, Objetivos, Justificativa e Métodos;
- Resultados (artigo);
- Considerações Finais.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Depressão maior

A depressão maior é um transtorno mental crônico e muito prevalente (1), acometendo trezentas milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). É associado à diminuição da qualidade de vida, aumento de morbidade (2,3) e mortalidade precoce (4). Além disso, é a segunda maior causa de *disability-adjusted life years* (DALYs) no mundo (5), medida que expressa o número de anos perdidos por morte precoce, incapacidade ou saúde prejudicada. No Brasil, a prevalência de depressão maior na população em geral foi estimada em 17% e 8% ao longo de um ano, sendo que as mulheres apresentam taxas mais altas (6).

A heterogeneidade da depressão maior é outra característica marcante. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) apresenta nove critérios que são levados em conta para o diagnóstico. Grande parte dos critérios possuem no mínimo dois subsintomas, por exemplo agitação ou retardo psicomotor no critério 5. Três dos critérios podem ser qualificados como aumento ou diminuição. Apenas humor deprimido é um critério simples. A consequência disso é a possibilidade de duas pessoas terem depressão e não compartilhar sintoma algum (7). Mesmo assim, a premissa base ainda é: a depressão é um único transtorno, os sintomas são equivalentes para diagnosticar depressão e igualmente importantes para compor a severidade do transtorno (8). Entretanto, clinicamente é razoável considerar que alguns sintomas podem ter peso maior do que outros para indicar a gravidade do episódio depressivo. Por exemplo, ideação suicida pode indicar maior gravidade da depressão do que o sentimento de culpa.

Na mesma linha do DSM-5, o parâmetro padrão para avaliar a gravidade da depressão são escalas (questionários estruturados) os quais geram uma pontuação total. Toda a diversidade de sintomas é representada por um único número, colapsando indivíduos com sintomas diferentes em um único grupo uniforme (8). Esse método apresenta limitações importantes e há evidências indicando que o escore total de sintomas correlaciona-se fracamente com

gravidade de depressão e prejuízo funcional (9). A igualdade no peso de diferentes sintomas também é contestada por estudos indicando que sintomas como perda de interesse, sentimentos de desvalia e pensamentos suicida importam mais para a gravidade e prognóstico da doença do que alterações no sono e apetite (9–12). Por fim, as escalas de depressão mais usadas são multidimensionais (13), portanto, dois pacientes podem alcançar o mesmo escore apresentando sintomas predominando em dimensões distintas.

Além das diferenças entre sintomas individuais e diferentes dimensões dentro de uma mesma escala, há diferenças entre as escalas mais utilizadas para avaliar a gravidade da depressão. Um paciente pode obter escores diferentes dependendo da escala usada. Os instrumentos utilizados para avaliar a gravidade da depressão possuem baixa intersecção entre si quanto aos sintomas avaliados (14), ou seja, é comum que alguns sintomas sejam avaliados por algumas escalas e não por outras. Mesmo quando um mesmo sintoma é avaliado por duas escalas, clínicos e pacientes podem divergir na forma de avaliá-lo. Existem muitas evidências de diferenças no escore total entre escalas avaliadas pelo paciente e pelo clínico (15–17). Esta não é uma limitação apenas da avaliação de transtornos psiquiátricos e também acontece em outras áreas da saúde que avaliam desfechos menos subjetivos, como a oncologia (18).

Uma medida de gravidade de depressão adequada é aquela capaz de indicar a necessidade de atenção quanto à saúde, avaliar a resposta a tratamento e instruir investigações das causas do transtorno (10). Existe a ideia de que instrumentos de avaliação clínica sejam mais objetivos e fidedignos do que aqueles realizados por meio de autoavaliação (19). Esse aspecto ainda é controverso, pois existem estudos que indicaram o oposto (20–22). Uma meta-análise investigou a resposta ao tratamento psicoterápico por meio de instrumento de autoavaliação e avaliação clínica. A resposta ao tratamento foi significativamente maior pelo instrumento clínico do que pela autoavaliação (23).

Vale destacar que dois estudos que avaliaram a resposta ao tratamento para depressão maior encontraram que os escores dos instrumentos autoavaliados possuem uma influência maior na predição da resposta do que os instrumentos avaliados pelo clínico (11). O primeiro estudo *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP)* envolveu 811 pacientes, enquanto

que o outro, o *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D) contou com 4.041 participantes. Face a essas evidências contraditórias, a integração de ambas as modalidades foi proposta por muitos autores (10,11,24,25). Instrumentos autoavaliados podem melhor mensurar sintomas de característica mais íntima, por exemplo libido. Já retardo psicomotor, para sua correta avaliação, a observação clínica é importante (10).

Diferenças entre as escalas adicionadas a heterogeneidade da depressão podem levar a resultados diferentes dependendo da escala usada, colocando em risco a capacidade de replicação e generalização da pesquisa em depressão (14). Assim, estratégias de análises que tenham o objetivo de investigar diferentes escalas em nível de sintoma poderiam oferecer valiosas contribuições.

2.2. Redes de sintomas

Redes são 'objetos' matemáticos alicerçados na teoria de grafos, os quais são abstrações matemáticas compostas por vértices e relações entre pares de vértices chamadas de arestas (26). A matemática há muito tempo usa esses conceitos para entender fenômenos a nossa volta. A ecologia usa redes para entender as relações entre os seres vivos (teias alimentares)(27). Com o advento das tecnologias *ômicas* surgiu cada vez mais a necessidade de entender o conjunto das moléculas biológicas e suas interações em múltiplos níveis, dando origem a biologia de sistemas (28).

A rede não é apenas uma forma interessante de mostrar associações entre elementos, e sim, um método para entender e explicar um fenômeno. Redes também fazem uma mudança de paradigma, substituindo uma visão reducionista para uma visão sistêmica das relações entre os seres vivos, entre os menores componentes da vida e, mais recentemente, entre sintomas de depressão e outros transtornos (29).

Uma rede é composta por nós e arestas (ou conectores, linha que conecta dois nós). Um sintoma de depressão, por exemplo, pode ser representado por

um nó. As arestas representam uma associação (redes não-direcionadas) ou a influência de um sintoma sobre outro (redes direcionadas).

Análise de redes de sintomas busca contornar as limitações da avaliação da depressão por um escore total por meio da análise no nível de sintomas. Essa abordagem revela associações entre sintomas, a importância de sintomas com relação aos outros e pode encontrar grupos de sintomas, também chamados de comunidades de sintomas.

As redes de sintomas podem ser estimadas a partir de diferentes instrumentos e, em seguida, comparadas. É possível observar diferenças na conexão global (soma das intensidades das conexões), na estrutura das redes, na intensidade na qual um sintoma se liga aos demais (força de conexão) e diferenças entre conexões individuais. Além disso, é possível observar diferenças de agrupamento de sintomas e também se um sintoma é mais explicado pelo seus vizinhos em uma escala do que em outra (30).

2.3. Redes de sintomas de depressão

Uma melhor compreensão das redes de sintomas em depressão pode ter uma repercussão relevante na clínica. Por exemplo, existem evidências de que o grupo de pacientes que apresenta remissão da depressão tenha uma rede menos conectada que o grupo com depressão persistente (31). Além disso, teoria de redes permite entender a depressão por um novo ponto de vista no qual a depressão é vista como um fenômeno que emerge das interações mútuas entre sintomas e não como um constructo único que leva ao surgimento dos diferentes sintomas (32).

2.4. Comparação de redes de diferentes modalidades de avaliação

A análise de rede também pode contribuir para entendermos as diferenças na avaliação da depressão realizada por pacientes e clínicos. Estudos recentes, utilizando os sintomas descritos no DSM-5, encontraram correlações parciais mais intensas em redes de sintomas do Transtorno de Estresse Pós-

traumático autoavaliadas do que nas redes avaliadas pelo clínico (33,34). Entretanto, embora existam evidências consistentes sobre as diferenças de como pacientes e clínicos avaliam a gravidade da depressão, não há estudos utilizando análise de redes para compreender estas diferenças.

3. JUSTIFICATIVA

Poucos estudos investigaram diferenças nas redes de sintomas entre escalas autoaplicadas e aplicadas pelo clínico. Além disso, não foi encontrado nenhum estudo avaliando essas diferenças na depressão maior. A importância de estudos como esse consiste na compreensão da complexidade do transtorno por um novo ponto de vista por meio da avaliação de sintomas individuais compondo uma rede.

4. OBJETIVOS

Objetivo geral

Entender as diferenças entre as escalas de transtorno depressivo maior pontuadas pelo clínico e pelo paciente por meio da análise de redes de sintomas.

Objetivos específicos

- Estimar redes de sintomas: uma a partir das informações de escala aplicada pelo clínico e outra baseada em um instrumento autoaplicado;
- avaliar diferenças nas medidas globais das redes (estrutura e conectividade global);
- identificar diferenças de centralidade e avaliar a variância explicada dos sintomas;
- avaliar as comunidades de sintomas.

5. MÉTODOS

5.1. Amostra e escalas de avaliação de depressão

Os participantes do estudo foram pacientes ambulatoriais atendidos Programa de Transtornos do Humor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTHUM-HCPA). Pacientes que apresentaram episódio depressivo foram convidados a participar do estudo. Indivíduos com comorbidades clinicamente graves, indivíduos com prejuízos cognitivos com compreensão limitada dos instrumentos autoaplicáveis e indivíduos com mania aguda ou episódios hipomaníacos não foram incluídos.

Os sintomas foram avaliados por meio da versão em idioma português brasileiro da Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) (35) e do Inventário de Depressão de Beck (BDI) (36). A HDRS é pontuada pelo clínico, é composta por 17 itens e seu escore total varia entre 0 e 52 pontos. A BDI é uma escala autoaplicada, possui 21 itens e seu escore total varia entre 0 e 63.

5.2. Método de estimação de redes

As redes de sintomas podem ser estimadas por meio de correlações parciais nas quais a correlação entre dois sintomas é controlada pelos outros sintomas avaliados. As correlações são calculadas utilizando os dados de todos os pacientes e as informações de cada escala são avaliadas separadamente, de modo a estimar uma rede para cada escala. Geralmente existe um grande número de correlações a serem calculadas, o que pode gerar associações falso-positivas. Um método para diminuir esse risco é a regularização, o qual penaliza as correlações a ponto de torná-las nulas, no caso do método de regularização LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*).

5.3. Medida de centralidade

Nas redes de sintomas, a medida mais usada para avaliar a importância dos nós nas redes é a força de conexão (do inglês *strength*) calculada por meio

da soma absoluta das correlações parciais de um determinado nó, em outras palavras, a soma absoluta dos pesos das conexões de um determinado nó.

5.4. Comunidades de sintomas

Comunidades de sintomas ou *clusters* são grupamentos de sintomas caracterizados pela estrutura das conexões, os quais apresentam uma densidade de conexões maior entre sintomas do mesmo grupo do que com o restante da rede. O método de detecção de comunidades *clique percolation* (37) permite que um determinado nó participe de mais de uma comunidade.

5.5. Métodos de comparação de redes

Duas redes podem ser comparadas por meio do *package NetworkComparisonTest* do ambiente R (38). A ferramenta testa quatro hipóteses:

1. **Invariância da estrutura da rede:** Esta primeira hipótese refere-se à estrutura da rede como um todo e pressupõe que as redes são completamente idênticas neste quesito. A Quanto maior o peso da conexão, maior é a espessura da linha conectando dois nós. Embora a rede da esquerda tenha menos conexões, a mesma possui conexões mais fortes que a rede da direita. Fazendo com que ambas tenham a mesma força de conexão global, mas estruturas diferentes.

Figura 2 ilustra duas redes diferentes em estrutura.

2. **Invariância da força das arestas:** Foca na força de arestas individuais e estabelece que a força de cada aresta é igual.

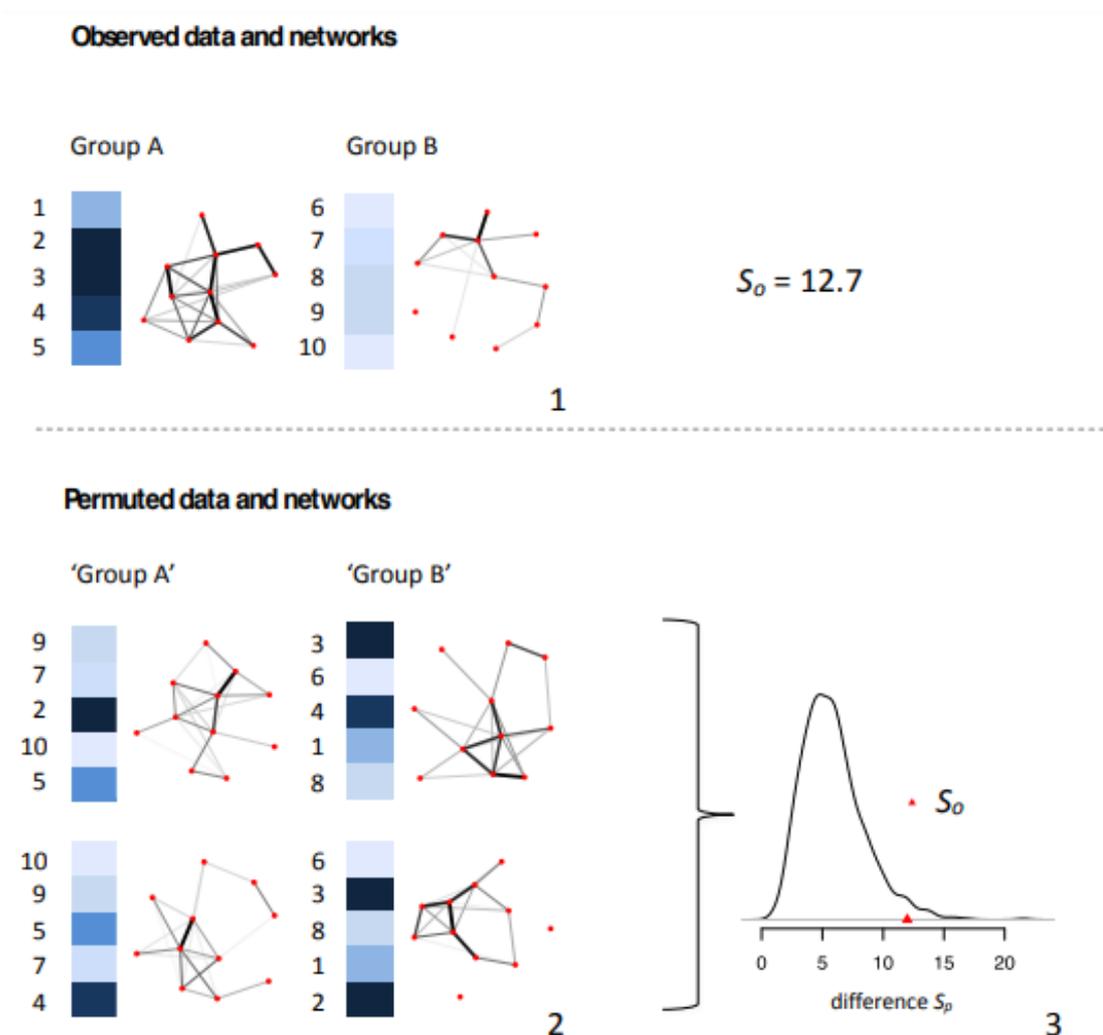
3. **Invariância da força global:** Esta hipótese estabelece que a soma dos pesos de todas as arestas da rede é igual nas subpopulações. Veja que as redes ilustradas na figura 2 possuem força global igual.

4. **Invariância da força de nó:** Estabelece que um determinado nó possui a mesma força de conexão nas subpopulações de redes.

Como ilustrado na figura 1, para testar as hipóteses anteriormente citadas, a ferramenta computacional realiza 3 etapas: 1) estima as redes 'verdadeiras' e

calcula a diferença de estrutura, força de arestas e força global (representado por S_0 na figura 1); 2) permuta aleatoriamente os dados do grupo A e grupo B do banco de dados utilizado; 3) para cada vez que o banco é aleatorizado, uma rede é criada. A partir disso, é possível criar uma distribuição de vários parâmetros (conexão global, força de conexão entre sintomas), a qual é comparada com os parâmetros verdadeiros (39).

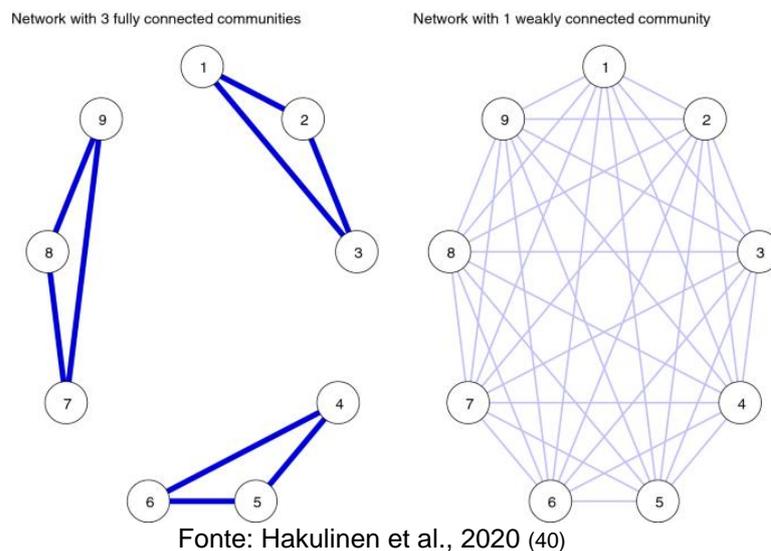
Figura 1 – Representação esquemática das três etapas envolvidas na comparação de redes pelo *package NetworkComparisonTest*.



Fonte: van Borkulo et al., 2017

Um fenômeno que pode acontecer é ilustrado na figura 2. É possível que duas redes não tenham diferença na conectividade das redes, mesmo existindo uma grande diferença na estrutura das redes. Quanto maior o peso da conexão, maior é a espessura da linha conectando dois nós. Embora a rede da esquerda tenha menos conexões, a mesma possui conexões mais fortes que a rede da direita. Fazendo com que ambas tenham a mesma força de conexão global, mas estruturas diferentes.

Figura 2– Ilustração de como diferentes estruturas de comunidades podem levar a mesma conectividade e medidas de centralidade.



5.6. Disponibilidade do código

Detalhes sobre frequência dos itens das escalas, métodos de estimação das redes, ferramentas usadas e parâmetros adotados podem ser obtidos por meio do link <https://jfeiten.github.io/codigos-dissertacao-redes-depressao/>.

6. RESULTADOS

Os resultados estão descritos no artigo submetido para publicação no *Journal of Affective Disorders* e anexado a seguir. Entretanto, algumas considerações complementares sobre estes resultados são apresentadas nesta sessão.

As redes não apresentaram diferença na força de conexão global, mas diferiram em estrutura. A rede HDRS (clínico) apresentou maior número de comunidades de sintomas que a rede BDI (paciente).

Em ambas as redes, **humor** teve conexões com suicidalidade, libido e culpa. Essas conexões tiveram pesos similares em cada rede. Os conectores entre humor – perda de peso, suicidalidade – libido e suicidalidade e culpa estiveram presentes na rede BDI, mas ausentes na rede HDRS (tabela S3). Uma das conexões mais fortes de humor foi com suicidalidade. Na rede HDRS, humor conectou-se com oito nós: retardo, culpa, trabalho e atividades, ansiedade psíquica, sintomas genitais, insônia intermediária, suicidalidade e sintomas somáticos gastrointestinais. Na rede BDI, humor conectou-se com todos os nós, exceto com irritabilidade e mudança da percepção da imagem corporal.

Na rede HDRS, **humor** conectou-se com maior intensidade com libido. Na rede BDI, essa conexão teve peso similar, mas a conexão com isolacionismo, fadiga e pessimismo foi ainda maior.

Suicidalidade conectou-se com humor e teve conexões indiretas com perda de peso em ambas as redes. Na rede HDRS, suicidalidade conectou-se com humor, trabalho e atividades e sintomas somáticos gastrointestinais. Na rede BDI as principais conexões de suicidalidade foram com desvalia, humor e perda de apetite.

Culpa esteve conectada com humor em ambas as redes. Na rede HDRS, culpa conectou-se com ansiedade psíquica e humor. Na rede BDI, culpa conectou-se com fracasso, autoacusação, punição, indecisão, isolacionismo, suicidalidade, humor e mudança da imagem corporal.

Libido conectou-se com humor em ambas as redes. Na rede BDI, a conexão mais forte aconteceu com isolacionismo, fadiga e pessimismo.

Na rede HDRS, **perda de peso** foi principalmente associado a sintomas somáticos gastrointestinais e fracamente associado com trabalho e atividades e insônia inicial. Na rede BDI, perda de peso conectou-se principalmente com perda de apetite e fracamente com humor e insônia. Sintomas somáticos gastrointestinais (HDRS) e perda de apetite (BDI) teve conexões com perda de peso, suicidalidade, dificuldades no trabalho, e humor deprimido em ambas as redes.

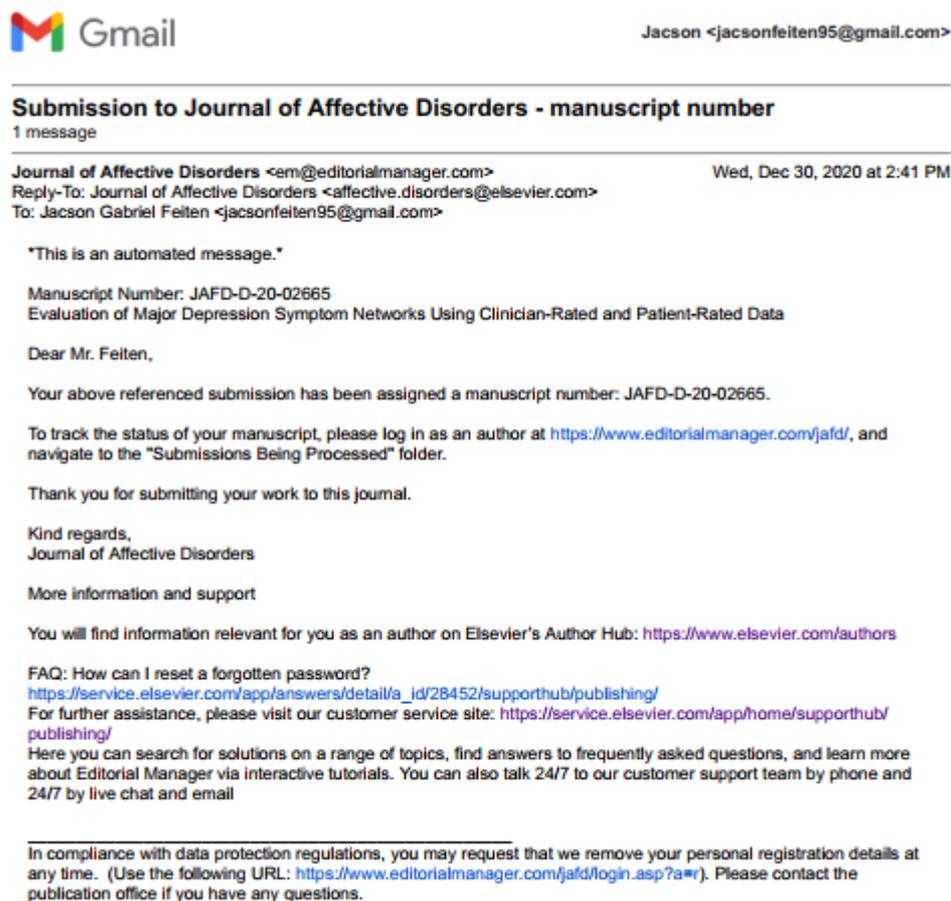
Dificuldade no trabalho e atividades conectou-se com humor e perda de apetite em ambas as redes. Suicidalidade, perda de peso e libido associaram-se com trabalho somente na rede HDRS.

Hipocondria (HDRS) e preocupação somática parecem itens semelhantes e compartilham conexões semelhantes nas redes, os quais conectaram-se com insônia em ambas as redes, particularmente insônia intermediária na rede HDRS e insônia na rede BDI.

Os nós referentes à **insônia** tiveram conexões com perda de peso e humor em ambas as redes. Ansiedade somática (HDRS) e preocupação somática (BDI) são itens similares. Ambos conectaram-se com insônia, particularmente, insônia intermediária na rede HDRS. Os nós referentes à insônia na rede HDRS conectaram-se com perda de peso, humor, ansiedade somática e hipocondria. Insônia intermediária foi conectada fortemente com insônia tardia e insônia inicial. Esses nós não se conectaram fortemente com os demais nós da rede.

A análise revelou que alguns itens específicos à BDI possuem fortes conexões com sintomas avaliados por ambas as escalas. Por exemplo, o item sentimentos de fracasso esteve conectado com culpa, autoacusação conectado com culpa e desvalia conectado com ideação suicida.

6.1. Comprovação de submissão



6.2. Artigo

Evaluation of Major Depression Symptom Networks Using Clinician-Rated and Patient-Rated Data

Jacson Gabriel Feiten ¹, Bruno Paz Mosqueiro ^{1,2}, Mariana Ueque ², Ives Cavalcante Passos ¹
², Marcelo Pio de Almeida Fleck ^{1,2}, Marco Antonio Caldieraro ^{1,2}

1 - Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

2 – Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Corresponding author: Jacson Gabriel Feiten, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CEP 90035-903, Santa Cecília, Porto Alegre, Brazil. Telephone: +55 51 33598845. E-mail: jacsonfeiten95@gmail.com.

Highlights

- Self-rated and clinician-rated symptom networks have different numbers of communities.
- Networks based on different modalities of evaluation have distinct network structures.
- Insomnia items make up one group and are weakly connected with the rest of the network.
- Guilt is more connected to suicidality in the self-rated network.

Abstract

Background: Major depressive disorder (MDD) is heterogeneous, but official diagnostic classifications and widely used rating scales are based on the premise that MDD is a single disorder and that symptoms are equally important to assess severity. Also, patients and clinicians frequently diverge in how they evaluate MDD severity. In order to better understand the differences between MDD scales used by clinicians and patients in the context of MDD heterogeneity, we performed a network analysis from an approach that focuses on the interaction of symptoms rather than total score. **Methods:** The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Beck Depression Inventory with 21 items (BDI) scored by the clinician or patient, respectively, were used to estimate the networks based on 794 MDD patients. The networks were estimated using software R 4.0.2 and Graphical Lasso, identifying communities of symptoms by the clique percolation method, and the mixed graphical models were used to evaluate the explained variance of each symptom. **Results:** The networks presented different communities of symptoms and connection structure ($M=0.177$, $p=0.0028$). The guilt connection strength and its association with suicidal ideation was greater in the BDI network. **Limitations:** Transversal data from severe, chronic, or treatment resistant depression patients. **Conclusions:** The present study suggests that the self-rated scale may perform better when assessing association between guilt and other symptoms, especially suicidal ideation. Communities of symptoms and edges between symptoms suggest that insomnia may be an independent symptom, thus requiring specific interventions. Some similar items are strongly connected and could be collapsed.

Keywords: major depression; network analysis; HDRS; BDI

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram avaliadas redes de sintomas estimadas partir de diferentes modalidades de avaliação. Dois instrumentos largamente utilizados, a escala de depressão de Hamilton e Inventário de Depressão de Beck, foram usados para estimar as redes. Foram encontradas diferentes comunidades de sintomas e distintas estruturas de redes, mas não foi encontrada diferença na força global. Também foram avaliadas diferenças na centralidade dos sintomas sendo que apenas culpa teve maior força de conexão na rede autoavaliada que na rede avaliada pelo clínico.

Uma contribuição desta dissertação para o estudo da depressão é o entendimento de que alguns itens das escalas são melhor avaliados em uma escala do que outra, particularmente quando as associações entre os sintomas são avaliadas. Por exemplo, se um pesquisador tivesse uma hipótese de que humor está mais associado a culpa em mulheres do que em homens, seria mais interessante testar essa hipótese em redes de sintomas a partir da BDI do que na escala de Hamilton.

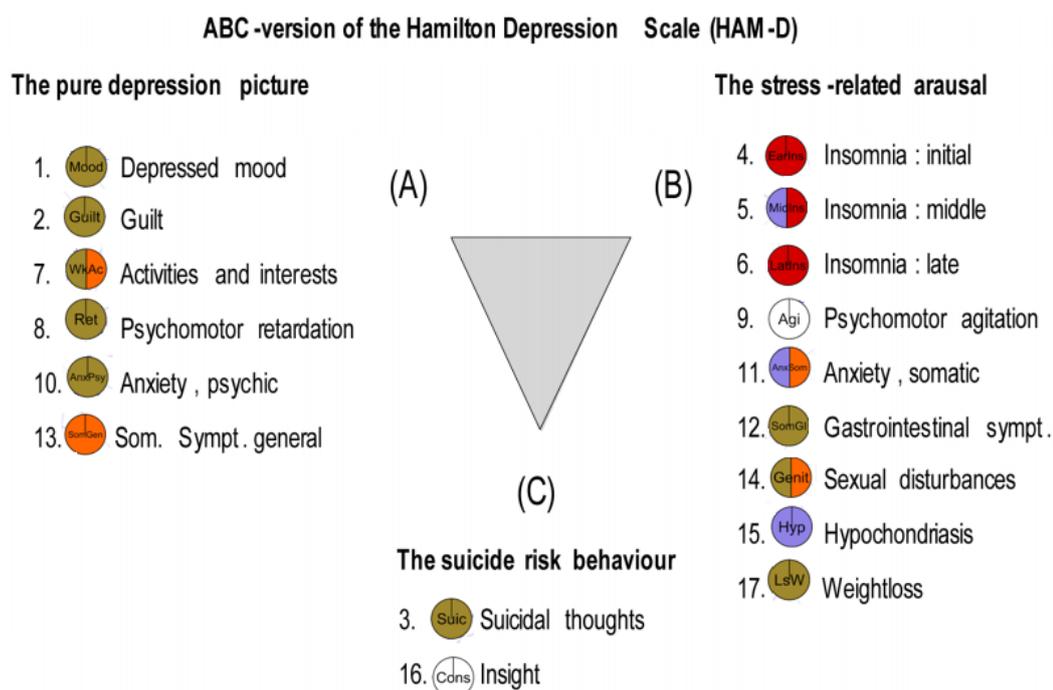
Também foi possível observar que diferentes itens, que avaliam sintomas correlacionados, como perda de apetite e perda de peso, além dos 3 itens de insônia presentes na HAM-D, apresentam uma forte conexão entre si. Este achado indica que a presença destes sintomas pode inflar o escore final da escala pois tende a influenciar a pontuação de mais de um item. Assim, escalas que avaliam estes sintomas, por exemplo insônia, em um item único, pode ser mais acurada do que escalas que apresentam itens separados para diferentes apresentações da insônia.

Por meio do método de *clique percolation* de detecção de comunidades, foi possível identificar quatro comunidades de sintomas e, inclusive, sintomas que participam de mais de uma comunidade. A figura 3 ilustra uma comparação entre as comunidades de sintomas e a divisão nos fatores ABC da escala de Hamilton propostos por Bech (41). A maior comunidade possui nove sintomas, dos quais cinco são classificados como centrais da depressão. Dentre os sintomas dessa categoria, apenas sintomas somáticos gerais participa de outra

comunidade de sintomas, o que está de acordo com análise de componentes principais da escala de Hamilton em 70 pacientes brasileiros com depressão maior (42). No estudo em questão, encontrou-se que o primeiro componente principal era composto por todos os sintomas da categoria de sintomas centrais da depressão, exceto sintomas somáticos gerais.

Os nós (círculos) que possuem duas cores participam de duas comunidades, assim existe a possibilidade de atuarem como “pontes” entre grupamentos de sintomas distintos. Neste caso, atividades e interesses, insônia intermediária, ansiedade somática e disfunção sexual poderiam exercer esse papel.

Figura 3 - Comparação entre a versão ABC da escala de Hamilton e as comunidades de sintomas.



Fonte: Bech, 2011 com modificação.

Os pontos fortes do estudo são o tamanho amostral e o uso de uma sofisticada ferramenta para comparar duas escalas de depressão muito usadas. As principais limitações do estudo são a moderada similaridade do conteúdo dos itens entre as escalas, o desenho transversal do estudo e o fato de terem sido avaliados apenas pacientes de um serviço terciário, apresentando sintomas

depressivos graves e crônicos. Logo não é possível extrapolar os resultados para toda a população de pacientes deprimidos.

Grande parte da amostra foi composta por mulheres. Assim, uma possível análise poderia ser estimar redes somente baseadas em informações de mulheres. Inclusive, novos estudos poderiam avaliar diferenças nas redes de sintomas entre os sexos.

Neste trabalho a concordância entre os agrupamentos de sintomas encontrados nas redes não foi avaliada. Novos estudos poderiam utilizar uma métrica capaz de determinar o grau de concordância entre as comunidades de sintomas, além disso, poderiam avaliar mais de um método de detecção de comunidades.

Não foram avaliados fatores que podem estar associados às conexões entre os sintomas. Isso será permitido por meio das recentes ferramentas computacionais que foram desenvolvidas e estão sendo aprimoradas, por exemplo, as redes moderadas (43) e árvore de redes (44). Além disso, não foi possível estabelecer a direcionalidade das conexões, o que pode ser avaliado por meio de uma avaliação longitudinal dos pacientes, sendo possível estimar redes individuais.

8. REFERÊNCIAS

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575–86.
2. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339–47.
3. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2016;15(2):166–74.
4. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163–80.
5. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS med*. 2013;10(11):e1001547.
6. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Psychiatry*. 2014;36(3):262–70.
7. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR* D study. *J Affect Disord*. 2015;172:96–102.
8. Fried EI, Nesse RM. Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Med*. 2015;13(1):1–11.
9. Lux V, Aggen SH, Kendler KS. The DSM-IV definition of severity of major depression: inter-relationship and validity. *Psychol Med*. 2010;40(10):1691.
10. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, et al. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. 2008;
11. Uher R, Perlis RH, Placentino A, Dernovšek MZ, Henigsberg N, Mors O, et al. Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other? *Depress Anxiety*. 2012;29(12):1043–9.

12. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety*. 2014;31(6):459–71.
13. Fried EI, van Borkulo CD, Epskamp S, Schoevers RA, Tuerlinckx F, Borsboom D. Measuring depression over time... Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess*. 2016;28(11):1354.
14. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208:191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>
15. Carter JD, Frampton CM, Mulder RT, Luty SE, Joyce PR. The relationship of demographic, clinical, cognitive and personality variables to the discrepancy between self and clinician rated depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2010;124(1–2):202–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.011>
16. Enns MW, Larsen DK, Cox BJ. Discrepancies between self and observer ratings of depression: The relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disord*. 2000;60(1):33–41.
17. Lyu D, Wu Z, Wang Y, Huang Q, Wu Z, Cao T, et al. Disagreement and factors between symptom on self-report and clinician rating of major depressive disorder: A report of a national survey in China. *J Affect Disord*. 2019;253:141–6.
18. Kirchheiner K, Nout R, Lindegaard J, Petrič P, Limbergen E V., Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Do clinicians and patients agree regarding symptoms? A comparison after definitive radiochemotherapy in 223 uterine cervical cancer patients. *Strahlentherapie und Onkol*. 2012;188(10):933–9.
19. Prusoff BA, Klerman GL, Paykel ES. Concordance between clinical assessments and patients' self-report in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(6):546–52.
20. Edwards BC, Lambert MJ, Moran PW, McCully T, Smith KC, Ellingson AG. 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*. 1984;23(2):93–9.
21. Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, Fisher S. A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60(5):664.
22. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Ibrahim HM, Markowitz JC, Keitner GI, et al. Self-

- reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):405–16.
23. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG, Andersson G. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(6):768–78.
 24. Steer RA, Beck AT, Riskind JH, Brown G. Relationships between the Beck Depression Inventory and the Hamilton Psychiatric Rating Scale for depression in depressed outpatients. *J Psychopathol Behav Assess*. 1987;9(3):327–39.
 25. Sayer NA, Sackeim HA, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Coleman EA, et al. The relations between observer-rating and self-report of depressive symptomatology. *Psychol Assess*. 1993;5(3):350.
 26. Bollobás B. *Modern graph theory*. Vol. 184. Springer Science & Business Media; 2013.
 27. Blanchard JL. A rewired food web. *Nature*. 2015;527(7577):173–4.
 28. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014;157(1):163–86.
 29. Borsboom D, Cramer AOJ, Kalis A. Brain disorders? Not really: Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci*. 2019;42.
 30. Haslbeck JMB, Waldorp LJ. How well do network models predict observations? On the importance of predictability in network models. *Behav Res Methods*. 2018;50(2):853–61.
 31. Van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D, Penninx BWJH, Lourens JW, Schoevers RA. Association of symptom network structure with the course of longitudinal depression. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1219–26.
 32. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World psychiatry*. 2017;16(1):5–13.
 33. Moshier SJ, Bovin MJ, Gay NG, Wisco BE, Mitchell KS, Lee DJ, et al. Examination of posttraumatic stress disorder symptom networks using clinician-rated and patient-rated data. *J Abnorm Psychol*. 2018;127(6):541.
 34. Rosencrans P. *A Network Approach to PTSD: Comparing Interview and Self-Report Networks*. 2019.
 35. Hamilton M. The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery. *Psychiatry*. 1960;23:56–62.

36. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–71.
37. Lange J. CliquePercolation: Clique Percolation for Networks [Internet]. 2019. Available from: <https://cran.r-project.org/package=CliquePercolation>
38. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2020. Available from: <https://www.r-project.org/>
39. van Borkulo CD, Boschloo L, Kossakowski JJ, Tio P, Schoevers RA, Borsboom D, et al. Comparing network structures on three aspects: A permutation test. *Manuscr Submitt [Internet]*. 2017;(March):34. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/314750838><https://www.researchgate.net/publication/314750838>https://www.researchgate.net/profile/Claudia_Van_Borkulo/publication/314750838_Comparing_network_structures_on_three_aspects_A_permutation_test/links
40. Hakulinen C, Fried EI, Pulkki-Råback L, Virtanen M, Suvisaari J, Elovainio M. Network structure of depression symptomology in participants with and without depressive disorder: the population-based Health 2000--2011 study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2020;1–10.
41. Bech P. The ABC profile of the HAM-D17. *Brazilian J Psychiatry*. 2011;33(2):109–10.
42. de Almeida Fleck MP, Chaves MLF, Poirier-Littré MF, Bourdel MC, Loo H, Guelfi JD. Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(2):103–10.
43. Haslbeck JMB, Borsboom D, Waldorp LJ. Moderated network models. *Multivariate Behav Res*. 2019;1–32.
44. Jones PJ, Mair P, Simon T, Zeileis A. Network trees: A method for recursively partitioning covariance structures. *Psychometrika*. 2020;1–20.

9. ANEXOS

9.1. Anexo A – 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. Ideias 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. Ideias 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 abdômen.
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

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

14. SINTOMAS GENITAIS

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.

9.2. Anexo B – Inventário de Depressão de Beck (21 itens)

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	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

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>		