

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA**



**TESE DE DOUTORADO
HETEROGENEIDADE DA DEPRESSÃO E SUA RELAÇÃO
COM PERSONALIDADE**

LUCAS SPANEMBERG

Orientador: Prof. Dr. MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK

Porto Alegre, setembro de 2014.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA**



**TESE DE DOUTORADO
HETEROGENEIDADE DA DEPRESSÃO E SUA RELAÇÃO
COM A PERSONALIDADE**

LUCAS SPANEMBERG

Orientador: Prof.Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Tese apresentada ao Programa de Pós-

Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria,

como requisito parcial para obtenção do título

de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2014

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Spanemberg, Lucas

Heterogeneidade da Depressão e sua relação com a Personalidade / Lucas Spanemberg. -- 2014.
221 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, 2014.

1. Depressão. 2. Personalidade. 3. Heterogeneidade. 4. Validade. 5. Diagnóstico. 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).

*Aos meu pais, Maureen Spanenberg e
Jolar Paulo Spanenberg , por me ensinarem
o valor da verdade, do esforço e da
perseverança.*

The history of science shows us that scientific knowledge is not absolute, and that all science involves uncertainty. These truths lead us to a need for statistics. Thus, [...] all statistics is an act of interpretation, and the result of statistics is more interpretation. This is, in reality, the nature of all science: it is all interpretation of facts, not simply facts by themselves.

Nassir Ghaemi, 2009.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Marcelo Fleck, por me acolher, incentivar e mostrar-se sempre um exemplo de serenidade, competência, curiosidade e dedicação. Mesmo a distância nos momentos finais, foi parceiro e solícito on-line sempre que preciso.

Ao Prof. Gordon Parker, que além de ser um brilhante pesquisador, inspirador dessa tese e co-autor ativo de todos os artigos, brindou-nos como uma visita ao Brasil e com sua companhia em alguns poucos mas agradáveis dias de trocas memoráveis.

Ao pesquisador e colega Giovanni Abrahão Salum Jr., imprescindível parceria nos momentos cruciais e colaborador fundamental em dois artigos. Sua participação e dedicação sofisticou o trabalho e motivou nos momentos finais.

As Professoras Neusa Sica da Rocha e Márcia Kauer-Sant'Anna, pela ajuda experiente e fundamental nos artigos que ajudaram a construir.

A minha esposa Raquel, que com amor, compreensão, incentivo e muito apoio facilitou o intenso processo de produção da tese, entendendo minha ausência relativa.

Aos meus colegas do PROTHUM, Marco Antônio Caldieraro, Edgar Arrua Vares e Lívia Hartmann de Souza, imprescindíveis no dia-a-dia e parceiros nos desafios desses últimos anos.

A todos os colegas do inspirador Grupo de Pesquisas sobre Depressão e Qualidade de Vida, principalmente os pós-graduandos Fernanda Baeza, Gabriela Lotin Nuernberg e Felipe Schuch, que junto com os colegas do PROTHUM proporcionaram momentos de trocas existenciais nos nossos almoços pós-reuniões.

Aos bolsistas de iniciação científica que participaram da nova fase de coleta e foram sempre dedicados e incansáveis: Mariana Ribeiro, Fernanda Costa, Manuela Martins Costa, Sheila Kawamoto, Ricardo Dahmer Tiecher, Felipe Becker e Roberta Borges. Todos alunos excelentes, sensíveis e promissores.

Aos colaboradores de todas as fases desse grande projeto, representados aqui pela pesquisadora Bianca Wollenhaupt de Aguiar, fundamental nas análises biológicas do Laboratório de Psiquiatria Molecular.

Aos todos os meus colegas do Departamento de Psiquiatria do Hospital São Lucas da PUCRS, pelo apoio e incentivo. Um agradecimento especial a colega Fernanda Silva Menezes, por acreditar no meu potencial para trabalhar como preceptor e ao Prof. Marco Antônio Pacheco, pelo apoio e companheirismo. Ressalto ainda o apoio e parceria do colega e amigo Eduardo Lopes Nogueira e a amizade da Enf^a. Marlina Tosta.

Aos meus amigos e colegas de consultório Ramiro Ronchetti, Lívia Brandalise e Ledo Daruy Filho, que acompanharam essa caminhada, dividindo reflexões sobre a vida. Um agradecimento especial ao amigo

Flavio Shansis, inspirador original de minha trajetória na pesquisa e parceiro em projetos de pesquisa alternativos.

Um especial agradecimento a todos os residentes do Serviço de Psiquiatria do Hospital São Lucas da PUCRS, inspiradores na busca de novos conhecimentos e motivadores do aprendizado contínuo. Cito aqui a turma da UIP de 2013, por ter compreendido e dado suporte na minha ausência nos últimos meses dessa tese: Carolina Meneghetti, Gabriela Pavan, Gabriela Costa, Laura Marostica, Jorge Gustavo Azpiroz, Luís Souza Motta, Rafael Giordani e Rafael Mondrzak.

A todos os pacientes que participaram do estudo, fornecendo histórias em um momento de dor e sofrimento, mas também ensinando muito além do que esse trabalho pode demonstrar.

As agências de fomento, que viabilizaram o projeto: a CAPES, pela bolsa de doutorado; a FIPE e ao CNPq, pelo financiamento através de verbas de auxílio a pesquisa e Edital Universal.

A minha família, em especial aos meus irmãos, Lucio e Liane Spanemberg, e a minha avó, Bety Vera Pasche, por me incentivarem e entenderem minha ausência. Também um agradecimento aos meus sogros, José Miguel e Vania Chatkin, pelo apoio e incentivo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
1. APRESENTAÇÃO.....	16
2. INTRODUÇÃO.....	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	
3.1. Uma breve revisão sobre personalidade e depressão.....	25
3.2. Personalidade e modelo de traço.....	28
3.3. A relação entre personalidade e depressão.....	35
3.4. Heterogeneidade da depressão e a necessidade de um novo modelo.....	40
3.5. Transtornos depressivos e modelo proposto por Gordon Parker e colaboradores.....	43
3.6. Novos modelos – estratégias na busca de validade.....	52
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
5. JUSTIFICATIVA.....	68
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	69
7. OBJETIVOS.....	70
8. ARTIGOS	
8.1. Artigo #1.....	72
8.2. Artigo #2.....	88
8.3. Artigo #3.....	122
8.4. Artigo #4.....	164
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	192
10. ANEXOS.....	198

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADTs	antidepressivos tricíclicos
ACTH	<i>plasma adrenocorticotropic hormone</i>
AIC	<i>Akaike's Information Criterion</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AW	<i>anxious worrying</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BLRT	<i>bootstrapped likelihood ratio test</i>
CFA	análise fatorial confirmatória
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	fator neurotófico derivado do cérebro (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CEPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DALYs	Incapacidade Ajustada aos Anos de Vida
DPO	Distúrbio psicomotor observável
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
DST	<i>dexamethasone suppression test</i>
ECT	eletroconvulsoterapia (<i>electroconvulsive therapy</i>)
EFA	<i>exploratory factor analysis</i>
FFM	<i>Five Factor Model</i>
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

FI	Fator de Impacto
IFN-γ	<i>Gamma interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IR	<i>irritability</i>
HAM-D	<i>Hamilton Rating Scale of Depression</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HHA	<i>hipotálamo-hipófise-adrenal</i>
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
IMAOs	inibidores da monoamino oxidase
LCA	<i>Latent clas analysis</i>
LMR	<i>Lo-Mendell-Rubin</i>
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MANCOVA	<i>Multivariate Analysis of Covariance</i>
MDD	<i>mood depressive dosorder</i>
MDE	<i>major depressive episode</i>
IMAOs	inibidores da monoamino oxidase
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NEO-PI-R	<i>Revised Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventory</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
PCC	<i>Protein Carbonyl Content</i>
PE	<i>perfectionism</i>
PMD	<i>psychomotor disturbance</i>

PR	<i>personal reserve</i>
PROTHUM	Programa de Transtornos de Humor
QoF	<i>quality of life</i>
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
STAR-D*	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
ssaBIC	<i>sample-size adjusted Bayesian information criterion</i>
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
Th	<i>T helper lymphocyte</i>
TNF-α	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
T&P	Questionário de Temperamento e Personalidade
TRH	<i>thyrotrophin-releasing hormone</i>
TSD	teste de supressão à dexametasona
YLD	Anos vividos com incapacidade
WHOQOL	<i>World Health Organization's Quality of Life Instrument</i>

RESUMO

A depressão é um transtorno psiquiátrico altamente prevalente e oneroso, sendo uma das principais causas mundiais de morbimortalidade. Contudo, seu status nosológico é tema de profundas controvérsias, uma vez que apresenta uma definição pouco precisa, gerando uma enorme heterogeneidade clínica. Esta tese é composta por quatro artigos, e visa estudar a heterogeneidade da depressão investigando suas interações com o construto de personalidade e com marcadores biológicos. Os dois primeiros artigos visam viabilizar o uso de um instrumento de avaliação de estilos de personalidade, o *Temperament and Personality Questionnaire* (T&P). O primeiro artigo descreve o processo de tradução e adaptação transcultural do T&P para o português brasileiro, utilizando uma metodologia estandardizada. O segundo artigo examina as propriedades psicométricas do T&P em uma amostra de pacientes deprimidos. Nesse artigo, análises fatoriais confirmatórias foram realizadas para testar os sete níveis do instrumento, sendo encontrados índices de ajuste adequados para modelos com dois até quatro fatores, com alta consistência interna para todos os níveis. Foram encontradas as associações esperadas entre os estilos de personalidade e dois validadores externos, com estilos de personalidade resilientes apresentando menor qualidade de vida e maiores níveis de depressão, enquanto estilos de personalidade desordenados apresentaram o inverso. Além disso, a performance dos itens foi explorada utilizando a Teoria de Resposta ao Item, com a maioria dos itens apresentando melhor padrão de respostas dicotômico. Por fim, correlações altas entre os estilos de personalidade de níveis de baixa ordem com seus correspondentes construtos molares, confirmaram a

organização hierárquica do instrumento. O terceiro artigo estudou a heterogeneidade da depressão em relação a personalidade. Nele, foi avaliada a associação entre dimensões depressivas (definidas por análise fatorial exploratória) e quatro classes de personalidade (criadas a partir de uma análise de classes latentes) em uma amostra de pacientes deprimidos. As classes de personalidade foram denominadas resilientes e desordenadas de acordo com seu nível de funcionamento e qualidade de vida. As classes desordenadas apresentaram maiores escores de sintomatologia depressiva, principalmente na dimensão cognitiva, com maior comorbidade com transtornos ansiosos. As dimensões depressivas melancólicas foram pouco ou nada discriminativas em relação às classes de personalidade, reforçando sua maior relevância para as depressões não-melancólicas. O quarto artigo analisou subgrupos depressivos classificados por um instrumento de avaliação de alterações da psicomotricidade (o CORE). Os grupos melancólico e não-melancólico foram comparados em relação a três dimensões de marcadores biológicos (estresse oxidativo, neurotrofina e marcadores imunológicos). Os resultados replicaram e estenderam achados sobre diferenças biológicas de subtipos depressivos, mostrando a importância da avaliação dos sinais de melancolia. Assim, essa tese contribui no estudo da heterogeneidade da depressão viabilizando o uso de um instrumento de avaliação da personalidade e estendendo achados que podem possibilitar que subtipos depressivos possam ser avaliados em relação a estilos de personalidade e marcadores biológicos.

Palavras-chave: Depressão, Personalidade, Marcadores Biológicos, Instrumento de Avaliação, Validação.

ABSTRACT

Depression is a highly prevalent and burdensome psychiatric disorder, and one of the main causes of morbidity and mortality. However, its nosological status remains the subject of deep controversies, since it presents an imprecise definition, generating an enormous clinical heterogeneity. This thesis comprises four papers, and aims to study the heterogeneity of depression investigating its interactions with the construct of personality and with biologic markers. The first two papers aim to enable the use of an instrument for assessing personality styles, the Temperament and Personality Questionnaire (T&P). The first paper describes the process of translation and cross-cultural adaptation of the T&P into Brazilian Portuguese using standardized methodology. The second paper examines the psychometric properties of the T&P in a sample of depressed patients. In this paper, confirmatory factor analyzes were conducted in order to test the seven tiers of the instrument, with proper goodness fit for models from two to four factors, and high internal consistency for all levels. The expected associations between personality styles and two external validators (quality of life and depression) were found, with resilient personality styles presenting lower quality of life and higher levels of depression, while disordered personality styles showed the reverse. Moreover, the performance of the items was explored using the Item Response Theory, and most items showed a better dichotomous response pattern. Finally, high correlations between lower-order personality styles and their corresponding molar personality constructs were found, confirming the hierarchical organization of the instrument. The third paper studied the heterogeneity of depression in relation to personality. In it, the association

between depressive dimensions (defined by exploratory factor analysis) and four personality classes (created by latent class analysis) was evaluated in a sample of depressed patients. Classes were named resilient and disordered according to their level of functioning and quality of life. The disordered classes had higher scores of depressive symptoms, especially in the cognitive dimension, and higher comorbidity with anxiety disorders. The melancholic depressive dimensions were little or no discriminative with respect to the personality classes, reinforcing its greater relevance to non-melancholic depression. The fourth paper examined depressive subgroups classified by an assessment instrument of psychomotor changes (the CORE). The melancholic and non-melancholic groups were compared with respect to three dimensions of biomarkers (oxidative stress, neurotrophin and immunological markers). Results replicated and have extended findings on biological differences in depressive subtypes, showing the importance of evaluating signs of melancholia. Thus, this thesis contributes to the study of depression heterogeneity enabling the use of an instrument for assessing personality and extending findings that may allow that depressive subtypes can be assessed in relation to personality styles and biological markers.

Keywords: Depression, Personality, Biological Markers, Assessment Instrument, Validation.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada “Heterogeneidade da Depressão e sua relação com a personalidade”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 09 de setembro de 2014. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue: (1) Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos; (2) quatro Artigos científicos e (3) Conclusões e Considerações Finais.

Essa tese faz parte de um projeto maior intitulado **“Transtornos Depressivos: um novo modelo de classificação categórico e dimensional”**, que foi influenciado principalmente pelas propostas do pesquisador australiano Prof. Gordon Parker, crítico das classificações atuais e idealizador de modelos alternativos. Contudo, mais do que um projeto de pesquisa, essa tese faz parte de um projeto de formação como psiquiatra. Minha motivação para a mesma não é outra senão a busca por respostas (e, talvez, mais perguntas) sobre o complexo trabalho como terapeuta e psiquiatra clínico. É, pois, motivada pela busca do conhecimento sobre dois constructos complexos e desafiadores: depressão e personalidade.

Todo o projeto contou com a participação direta do Prof. Parker, numa colaboração internacional com o *Black Dog Institute*, instituição de assistência e pesquisa australiana especializada em transtornos de humor. Longe de esgotar o tema, esse trabalho buscou trazer contribuições e reflexões sobre o assunto, dividindo sua produção em quatro artigos que representam 2 fases distintas. A primeira teve um caráter mais técnico e foi construída através de dois artigos visando a apresentação de um instrumento de pesquisa da personalidade na depressão construído pelo grupo de pesquisas do Prof. Gordon Parker. A segunda

parte, representada pelos dois últimos artigos, se refere a aplicação dos instrumentos de pesquisa na tentativa de avaliar aspectos indicativos da heterogeneidade do transtorno depressivo.

O **primeiro artigo**, intitulado “***Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Temperament & Personality Questionnaire (T&P)***” [Tradução e adaptação transcultural para o Português Brasileiro do Questionário de Temperamento e Personalidade (T&P)] visa descrever o processo de adaptação desse instrumento para o nosso idioma. Nesse processo nós utilizamos uma metodologia padronizada de adaptação transcultural de instrumentos construída pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). O artigo é fundamentalmente descritivo e foi aceito para publicação na *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*.

O **segundo artigo**, é intitulado “***Personality Styles in depression: testing reliability and validity of hierarchically organized constructs***” (Estilos de personalidade na depressão: testando a confiabilidade e a validade de construtos hierarquicamente organizados). Esse artigo estende os objetivos do artigo anterior, apresentando evidências de validade e descrição das propriedades psicométricas do T&P em uma amostra de pacientes deprimidos. Aqui, foram usados uma série de variadas técnicas estatísticas a fim de testar a viabilidade desse instrumento em nossos pacientes, etapa fundamental para utilizá-lo em estudos clínicos. Esse artigo foi publicado na *Personality and Individual Differences*.

O **terceiro artigo** foi intitulado “***Personality styles and heterogeneity in major depression: a person-centered analysis study***” (Estilos de personalidade e heterogeneidade da depressão maior: um estudo de análise centrada na pessoa).

Neste trabalho, a heterogeneidade do transtorno depressivo foi investigada a partir do construto personalidade. Foi utilizado o instrumento que validamos nas estudos anteriores a fim de construir “classes” de pacientes, nas quais as várias dimensões da personalidade interagem de maneira similar. Foram realizadas análises fatoriais exploratórios num conjunto de medidas clínicas de depressão a fim de identificar dimensões sintomatológicas do transtorno, que foram então relacionadas com as “classes” de pacientes com semelhantes perfis de personalidade. Esse artigo ainda encontra-se em preparação para submissão.

O quarto artigo, intitulado “***Biological differences between melancholic and non-melancholic depression sub-typed by the CORE measure***” (Diferenças biológicas entre a depressão melancólica e não melancólica sub-tipadas pela medida CORE) visa a estudar a heterogeneidade clínica da depressão em uma perspectiva diferente do artigo anterior. Neste trabalho, ao invés de personalidade, foi utilizado um instrumento clínico que avalia sinais observáveis de alteração da psicomotricidade classicamente definidores do diagnóstico de melancolia. Uma amostra de pacientes foi classificada a partir do CORE como melancólicos e não-melancólicos, sendo comparados em relação a um conjunto de marcadores biológicos séricos de estresse oxidativo, marcadores imunológicos e uma neurotrofina. Esse artigo foi aceito para publicação na *Neuropsychiatric Disease and Treatment*.

Após a apresentação dos quatro artigos são feitas as considerações finais e apresentados os anexos mais significativos. A tese, assim, reflete sobre complexidade clínica da depressão, contribuindo em pelo menos dois sentidos: apresentando para o nosso idioma um instrumento traduzido, adaptado e validado

com o devido rigor científico e trazendo contribuições sobre a heterogeneidade da depressão numa perspectiva essencialmente clínica.

1. INTRODUÇÃO

A depressão constitui-se num transtorno psiquiátrico altamente prevalente (Kessler et al., 2003), associado com alta morbidade, prejuízo importante no funcionamento do indivíduo acometido (Ferrari et al., 2013a) e com substanciais gastos em saúde (Luppa et al., 2007; Kleine-Budde et al., 2013). A prevalência mundial estimada para o transtorno é de cerca 4,4% (Ferrari et al., 2013b), com um prevalência ao longo da vida de até 16.2% (Kessler et al., 2003) em estudos americanos. Estudos recentes calculam que o transtorno depressivo foi responsável por cerca de 2,5% da Incapacidade Ajustada aos Anos de Vida (em inglês, DALYs) em 2010, sendo a 2^a causa mundial de Anos Vividos com Incapacidade (YLDs) (Vos et al., 2012). Projeções apontam que a depressão será a 2^a causa de Carga de Doença em 2020, atrás apenas da doença cardíaca isquêmica (Murray and Lopez, 1997). Além disso, o transtorno depressivo é fator de risco para suicídio e doença cardíaca isquêmica (Ferrari et al., 2013a; Lichtman et al., 2014), duas das mais importantes causas de mortalidade, sendo sua identificação e tratamento uma prioridade mundial.

A despeito de sua importância e relevância, contudo, o transtorno depressivo segue sendo um construto que suscita muitos questionamentos (Parker and Brotchie, 2009). Como em outros construtos psicopatológicos (Van Os et al., 2013), o transtorno depressivo ainda possui uma definição pouco precisa, apresentando assim uma enorme heterogeneidade clínica. A despeito dos avanços na construção de sistemas diagnósticos mais confiáveis desde o advento do DSM-III (Spitzer, 2001), a validade dos diagnósticos dos

transtornos mentais segue sendo um tema de profundo mal-estar entre clínicos e pesquisadores (Malhi, 2013; Parker and Brotchie, 2009; Frances, 2013; Paris, 2013). Mesmo a tão famigerada confiabilidade diagnóstica dos manuais classificatórios não é consenso, com muitas controvérsias em relação ao seu verdadeiro potencial (Parker and Brotchie, 2009; Rettew et al., 2009). As modificações trazidas pelas últimas versões do sistema DSM também vem trazendo preocupações sobre a possibilidade de uma “inflação diagnóstica” (Frances, 2013; Malhi, 2013; Paris, 2013), com graves implicações em relação a uma medicalização do comportamento e dos sentimentos. As definições muitas vezes arbitrárias e imprecisas geradas pelo sistema DSM faz com que diagnósticos “existam” sem que sejam válidos, o que van Praag chamou de “Nosologomania” (van Praag, 2000). Isso não é diferente para o transtorno depressivo, uma vez que sua atual formulação define uma categoria diagnóstica de amplo espectro, mas de pouca confiabilidade e validade (Parker, 2007a; Ghaemi, 2013).

Uma das questões mais importantes na construção de um construto válido de depressão é sua implicação para o tratamento. Sendo uma entidade heterogênea, intervenções terapêuticas distintas podem produzir resultados distintos (Malhi et al., 2005). Da mesma forma, uma mesma intervenção pode produzir resultados distintos quando um modelo único geral de depressão é usado em estudos de intervenção. Enquanto o atual modelo unitário-dimensional de depressão vigente pode produzir sistemas diagnósticos mais uniformes, sua concepção que minimiza a heterogeneidade do construto pode estabelecer limitações intrínsecas quando o conceito é usado em estudos de intervenção.

As dificuldades de estabelecimento de um construto válido de depressão produzem consequências na construção de instrumentos de mensuração de sua gravidade. Desta forma, um construto mal-definido não é capaz de gerar instrumentos “padrão-ouro” para sua medição, uma vez que esta medição depende da uma boa definição do que está sendo medido. Assim, a despeito de existirem uma série de instrumentos de medida da gravidade da depressão, nenhum deles é aceito como “padrão-ouro”(Uher et al., 2008). Mais do que isso, esses instrumentos muitas vezes geram construtos multidimensionais, sendo pouco comparáveis.

Assim, a falta de eficácia de tratamentos farmacológicos demonstrada em recentes metanálises para depressões leves e moderadas (Kirsch et al., 2008; Fournier et al., 2010) pode ser devida a heterogeneidade clínica e etiológica do construto “depressão” usado atualmente (Malhi et al., 2005) e limitação das escalas de avaliação de gravidade e resposta ao tratamento (Salum et al., 2011), mais do que pela falta de eficácia dos antidepressivos. O *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D*)*(Rush et al., 2009), maior estudo de intervenção para depressão já realizado, encontrou resultados intrigantes em suas intervenções sequenciais, com respostas semelhantes (e discretas), a despeito do uso de intervenções tão diferentes como farmacoterapia e psicoterapia. Maiores taxas de depressão resistente foram associadas a fatores sociais e também a subtipos clínicos, como características melancólicas e ansiedade.

A heterogeneidade clínica e a diferente resposta empírica a tratamentos observada na depressão tem levado muitos pesquisadores a redefinir o atual construto, propondo modelos classificatórios alternativos. Um dos modelos

mais consistentes de depressão defende a ideia que subtipos categóricos existem e representam entidades clínicas distintas, com substratos psicopatológicos e etiológicos distintos. Esse modelo foi proposto por Parker e colaboradores (Malhi et al., 2005; Parker, 2000), os quais vem trazendo uma série de evidências apontando a utilidade e necessidade de resgate do conceito de depressão melancólica como um subtipo categórico de depressão.

De acordo com esse modelo, a depressão melancólica representa um subtipo mais homogêneo de transtorno depressivo, com características próprias compatíveis com o conceito de “endogeneidade”, com expressão fenotípica marcada por alterações específicas da psicomotricidade (Parker et al., 1994; Parker, 2007b; Parker et al., 1995a). O subtipo melancólico apresenta uma maior relevância de aspectos genéticos e biológicos em relação a fatores psicossociais, com alterações específicas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (Parker et al., 1994). Assim a depressão melancólica apresentaria resposta específica a tratamentos biológicos como a eletroconvulsoterapia (ECT) (Hickie et al., 1996) e farmacoterapia com antidepressivos tricíclicos (ADTs) a inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) (Parker et al., 1999). Uma complicação desse subtipo caracteriza-se por apresentar sintomatologia psicótica (Malhi et al., 2005);

Por outro lado, esse modelo separa um segundo subgrupo mais heterogêneo e prevalente de depressão não-melancólica. Nesse subtipo, características de personalidade, estressores de vida e outras características específicas seriam proeminentes como fatores de vulnerabilidade (Parker et al., 1998a; Parker et al., 1998b; Parker et al., 1998c). Assim, diferentes estilos de temperamento e personalidade apresentariam estratégias específicas de

enfrentamento (ou “*coping*”) de eventos estressores. Alguns subtipos de temperamento/personalidade poderiam apresentar enfrentamentos mal-adaptados, vulnerabilizando aquele indivíduo para depressão (Parker and Crawford, 2007). O temperamento e a personalidade também influenciam fenomenologicamente na apresentação dos sintomas, com padrões específicos de acordo com o estilo de personalidade. Por exemplo, o estilo de personalidade “sensibilidade à rejeição” vulnerabilizaria o sujeito com depressão para uma clínica semelhante ao construto de depressão atípica. Nesse caso, numa dimensão cognitiva, sentimentos de abandono, solidão e rejeição seriam proeminentes; estratégias de *coping* envolveriam condutas “auto-consolatórias” (gastar dinheiro, fumar, comer, chorar e buscar ajuda); e sintomas como aumento de peso, “membros em chumbo” e hipersonia seriam característicos (Parker and Crawford, 2007) .

Nesse modelo a depressão não-melancólica seria o subtipo mais prevalente. Contudo, por envolver no modelo teórico um construto complexo como personalidade, sua caracterização demanda esforços para compor um campo de conhecimento multidimensional, que extrapola a psicopatologia.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Uma breve revisão sobre personalidade e depressão

A palavra personalidade deriva da palavra latina “*persona*”, que se refere à máscara utilizada em peças de teatro antigo (Schultz and Schultz, 2011). O termo “personalidade” envolve uma ampla gama de definições, sendo uma área de estudo que compartilha interesse de diversas disciplinas, desde a filosofia até a psicopatologia. Como um conceito amplo, a personalidade pode ser entendida como as características de um indivíduo que explicam padrões consistentes de sentimentos, pensamentos e comportamentos (Pervin and John, 2004). O termo tem raízes antigas e é frequentemente utilizado em linguagem comum para representar diferenças individuais.

O uso do termo “depressão” referindo-se a um estado de humor é relativamente recente na história da psiquiatria (Stone, 2005). Ele é oriundo do conceito de “melancolia”, que tem suas raízes na história antiga e referia-se a um estado de perturbação mental semelhante a um “colapso nervoso” (Berrios, 2012). Esse termo era dado a qualquer condição semelhante a prostração física e mental produzida pela malária e que supunha ser causada pela bile negra (melancolia = “*melaina kole*”).

Assim como a melancolia, o interesse pelo estudo da personalidade humana encontra raízes também nos tempos antigos. Autores gregos, como Hipócrates e Galeno descreviam sistemas de temperamento baseado em quatro “humores fundamentais”: sangue, fleuma, bile negra e bile amarela (Hall et al., 2000). Esses humores, por sua vez, eram reflexos de quatro elementos cósmicos (terra, água, ar e fogo), cada um com uma qualidade específica (frio

e úmido para água, quente e seco para fogo, quente e úmido para ar e frio e seco para terra). Hipócrates propôs que a maneira com que esses quatro elementos se combinavam determinava a saúde e o caráter de um indivíduo. Galeno ampliou tal modelo, argumentando que o excesso de qualquer humor era responsável pelas qualidades emocionais distintas do indivíduo (ex: a tristeza do melancólico se devia ao funcionamento da bile negra) (Hall et al., 2000).

Da Grécia antiga, passando pela Idade Média, Renascimento e Idade Moderna, a ligação entre personalidade, temperamento e melancolia sempre foi mencionada (Spanemberg and Juruena, 2004). No século XVIII, o filósofo Immanuel Kant descreve em sua obra “Anthropologie” quatro tipos temperamentais (Hall et al., 2000). Kant organizou esses tipos em termos de dois contrastes fundamentais: o melancólico tem sentimentos fracos e o sangüíneo tem sentimentos fortes; da mesma forma, o fleumático apresenta pouca atividade, e a pessoa colérica apresenta atividade intensa. Entretanto, enquanto Kant ainda via os quatro tipos como independentes, Wilhelm Wundt (1874) introduziu pela primeira vez um sistema descritivo dimensional, contrapondo-se aos sistemas categóricos até então vigentes. Ele afirmou que os quatro tipos refletiam um *status* característico alto ou baixo nas dimensões de mutabilidade e força das emoções. Assim, o colérico e o melancólico tem emoções fortes, e o sangüíneo e o colérico estão inclinados a mudanças rápidas. Na visão de Wundt os indivíduos são definidos em termos de sua posição em um espaço bidimensional em que os quatro temperamentos representam posições extremas em quatro quadrantes.

A partir do final do século XIX, a palavra “depressão” passa a ser usada em substituição ao termo melancolia (Stone, 2005), mas a tese de uma predisposição temperamental para a doença depressiva persiste. Emil Kraepelin, no início do século XX, descreve a “disposição fundamental depressiva” (temperamento depressivo), como estado pré-mórbido permanente para alguns casos da doença maníaco-depressiva (Kraepelin, 2006).

A Teoria Psicanalítica trouxe contribuições importantes para o estudo da personalidade (Hall et al., 2000). Sigmund Freud explorou conceitos novos como inconsciente e níveis de consciência, pulsões, libido-sexualidade e mecanismos de defesa, conceitos esses que seguiram em desenvolvimento por muitos discípulos e teóricos. A teoria psicanalítica enfatizou a importância das experiências infantis para o desenvolvimento da personalidade e da psicopatologia, ideia que mantém-se valorizada nos dias atuais.

Em 1921 Carl Jung, após ter rompido com Freud em 1914, propôs que a introversão-extroversão é um par de atitudes básicas, em que o introvertido está orientado para o mundo interno e o extrovertido para o mundo externo. O introvertido seria hesitante, reflexivo e cuidadoso. O extrovertido é socialmente envolvido, ativo e aventureiro. O modelo ainda inclui outra dimensão independente que contrapõe neuroticismo e normalidade (Hall et al., 2000).

Outra ex-discípula de Freud, Karen Horney, enfatizou a primazia das condições culturais sobre os aspectos biológicos na constituição das neuroses (Pervin and John, 2004). Ao descrever os três padrões de enfrentamento neurótico da ansiedade básica (aproximação, afastamento ou conflito), Horney considerou a cultura como fonte importante de influência sobre o indivíduo.

Outras contribuições psicanalíticas importantes se deram com Harry Sullivan, com a Teoria Interpessoal; Heinz Kohut e Otto Kenberg, no estudo do narcisismo e da personalidade narcisista; e John Bowlby, com a Teoria do Apego, entre outros (Pervin and John, 2004).

Rompendo com preceitos psicanalítico, como a importância do inconsciente, Carl Rogers (1961) inaugurou o campo da psicologia fenomenológica, realizando algumas das primeiras tentativas sistemáticas de investigação empírica de um modelo de personalidade (Pervin and John, 2004). Rogers construiu alguns procedimentos testáveis, como o diferencial semântico e a lista de adjetivos, centrando sua pesquisa na clínica e auto-avaliação fenomenológica.

Nas décadas que se sucederam, com a predominância do modelo de traço no estudo da personalidade, diversas descrições se seguiram a respeito do neuroticismo como traço de personalidade associado a depressão.

3.2. Personalidade e Modelo de Traço

O termo personalidade caracteriza padrões consistentes de sentimentos, pensamentos e comportamentos de um indivíduo. A exploração científica do conceito envolve esforços sistemáticos para descobrir e explicar regularidades nos pensamentos, sentimentos e comportamentos das pessoas ao longo de suas vidas (Pervin and John, 2004). O conceito de estrutura refere-se aos aspectos mais estáveis e duradouros da personalidade, representando blocos constitutivos da teoria da personalidade.

Dentre os vários modelos teóricos sobre a teoria da personalidade, a teoria sobre traços de personalidade é a que tem encontrado mais consistência

experimental (Pervin and John, 2004). O conceito de traço refere-se à consistência de resposta individual a uma variedade de situações. O pressuposto básico refere-se à uma predisposição ampla para responder de maneira específica a determinadas situações ou vivências, através de comportamentos, sentimentos e pensamentos.

A teoria de traços de personalidade ganhou grande impulso a partir da primeira metade do século XX (Pervin and John, 2004). Pesquisadores eminentes como Gordon Allport, Hans Eysenck e Raymond Cattell dedicaram-se ao estudo do tema. Enquanto algumas diferenças entre as teorias propostas possam ser fundamentais, todas concordam que o comportamento e a personalidade humana podem ser organizados em uma hierarquia. Eles acreditam que as pessoas possuem predisposições amplas para responderem de certas maneiras, e essas predisposições (ou traços) podem ser estudados para resumir, prever e explicar uma pessoa.

Em 1936, Allport e Odber (Allport and Odber, 1936) criaram uma lista de adjetivos descritivos da personalidade humana em geral a fim de definir o que distingue cada pessoa. Eles acreditavam que as diferenças mais importantes entre as pessoas eram também socialmente aprendidas e codificadas nas línguas naturais, sendo decodificadas em adjetivos específicos. Eles então compilaram 17.953 palavras relacionadas ao comportamento (4,5% do dicionário americano da época) a partir de investigações em dicionários, sendo escolhidos 4.504 adjetivos relacionados a traços de personalidade, sendo estes considerados descriptores relativamente permanentes. Essa proposta ficou conhecida como hipótese lexicográfica (Orsini, 2006).

Allport enfatizou a importância do estudo aprofundado do indivíduo (ou “pesquisa ideográfica”), dando ênfase para as singularidades (Pervin and John, 2004) e caracterizando os traços como unidades básicas da personalidade. Ele sugeriu que o comportamento expressa a ação de muitos traços e que esses traços também dependem da situação para se expressarem. Por exemplo, uma pessoa com traço agressivo pode não expressá-lo em situações em que essa característica é censurada. Allport desenvolveu uma série de conceitos importantes na teoria dos traços e sustentava a ideia de que a personalidade adulta madura não era funcionalmente ligada às experiências anteriores das quais eles surgiram, o que denominou de “autonomia funcional” (Schultz and Schultz, 2011). Embora sua obra seja ampla e tenha influenciado muitas gerações de psicólogos, Allport foi criticado por sua teoria ser difícil de ser testada empiricamente.

Eysenck foi um dos maiores expoentes no estudo dos traços de personalidade (Pervin and John, 2004). Ele defendia a ideia de que os traços, como estruturas naturais da personalidade, deveriam ser medidos através de instrumentos procedimentos estatísticos de análises fatoriais. O objetivo era desenvolver uma teoria testável, a fim de estabelecer as bases biológicas para a existência de cada traço. Segundo ele, pode-se identificar e mensurar algumas respostas específicas num indivíduo que covariam. Essa covariância seria um indício de que essas variáveis pertenceriam ao mesmo aspecto do funcionamento da personalidade. A análise fatorial é, portanto, um dispositivo estatístico para determinar quais comportamentos estão relacionados, mas independente dos outros, determinando as unidades ou elementos naturais da estrutura da personalidade. Os fatores de traços resultantes podem então ser

interpretados e nomeados considerando a característica que parece comum nos itens ou comportamentos considerados inter-relacionados. Através de uma outra análise fatorial secundária, Eysenck determinou as dimensões básicas subjacentes aos fatores de traços encontrados na rodada inicial da análise. Essas dimensões representam fatores secundários ou **superfatores**. Assim, por exemplo, traços de sociabilidade, atividade, vivacidade e excitabilidade podem ser agrupados juntamente sob o conceito superior de extroversão. O termo “superfator” deixa claro que define uma dimensão com um lado baixo (por exemplo, introversão) e um lado alto (extroversão), de modo que as pessoas podem estar localizadas ao longo de vários pontos entre os dois extremos.

Nas suas pesquisas iniciais, Eysenck verificou duas dimensões básicas de personalidade, que chamou de introversão-extroversão e neuroticismo (emocionalmente estável/instável) (Pervin and John, 2004). Enquanto o indivíduo extrovertido é caracterizado como sociável, alegre, ativo e assertivo, os indivíduos com altos escores de neuroticismo são tristes, tensos, mal-humorados e com baixa auto-estima. Mais adiante, o autor adicionou numa terceira dimensão, que chamou de psicotismo, com características de indivíduos solitários, insensíveis, desinteressados com relação aos outros e contra costumes sociais aceitos.

Eysenck desenvolveu instrumentos para avaliar as dimensões de personalidade, acreditando que existia uma diferença herdada geneticamente no sistema nervoso como base para cada um dos superfatores. Seus instrumentos, como o *Eysenck Personality Questionnaire*, são mundialmente conhecidos.

Cattell aprofundou a análise fatorial da personalidade multiplicando as variáveis consideradas relevantes para seu modelo (Pervin and John, 2004). Seu modelo multivariado considerava várias distinções entre os traços de personalidade, como traços de capacidade, traços de temperamento e traços dinâmicos, além de outra distinção entre traços de superfície e de origem (Schultz and Schultz, 2011; Pervin and John, 2004). Cattel distinguiu 3 fontes de dados relevantes para a construção de fatores de personalidade: dados da história de vida do indivíduo (incluindo avaliações feitas por pares e observadores – dados L), dados de questionários (auto-avaliações – dados Q) e dados de testes objetivos (situações comportamentais de avaliação em que o sujeito não está ciente da relação entre resposta e a característica estudada – dados T).

Em 1946, Cattel investigou a lista de Allport e Odber, fazendo uso da tecnologia ainda rudimentar de computadores, identificando aglomerados menores dentre os milhares de adjetivos (Orsini, 2006). Realizando pesquisas empíricas, identificou doze fatores ou aglomerados, logo acrescentados de mais quatro fatores, também julgados importantes. Ele considerou que as pessoas descrevem a si mesmas e aos outros a partir de dezesseis fatores independentes. A partir disso, criou o Questionário de Personalidade 16PF, ainda muito utilizado mundialmente.

O modelos de traço baseados em análise fatorial seguiram predominantes e ganharam importância até o início da década de 1960. Em 1963, Warren Norman replicou o estudo de Cattel e sugeriu que cinco fatores seriam suficientes para descrever e agrupar todos os adjetivos descritores da personalidade (Norman, 1963).

Nas décadas de 60 e 70, contudo, os paradigmas dominantes na psicologia levaram os pesquisadores a não valorizarem a teoria de traços (Orsini, 2006). Argumentando que o comportamento humano não é estável, mas variava com o contexto, psicólogos sociais como Walter Mischel, atribuíam a percepção de estabilidade da personalidade a uma criação do sistema cognitivo humano. Mischel dizia ser impossível prever o comportamento humano a partir de testes de personalidade. Ele realizou pesquisas que apresentavam taxas de correlação não maiores de 0,30 entre os testes de personalidade e comportamentos observados.

A partir da difusão dos computadores pessoais na década de 1980 a situação mudou, uma vez que foi verificado que a instabilidade e a baixa correlação da personalidade com os comportamentos decorriam do fato de a investigação ser realizada de uma perspectiva errada (Orsini, 2006). Verificou-se que se deveria tentar prever padrões de comportamentos ao invés de comportamentos isolados, encontrando-se assim correlações de 80%.

Ao longo da década de 1980, a melhora gradual na qualidade e sofisticação de métodos de análise fatorial levou ao início de um consenso entre as várias teorias (Pervin and John, 2004). A maioria dos autores hoje concorda que os traços de personalidade podem ser organizados de acordo com cinco dimensões bipolares e amplas. O Modelo de Cinco Fatores (Big Five) foi oficialmente atribuído a um simpósio ocorrido em 1981 no Havaí, onde grandes pesquisadores da área (Goldberg, Takamoto-Chock, Comrey e Digman, por exemplo) declararam que a maioria dos testes de personalidade mensurava algo próximo aos cinco grandes fatores de personalidade (Orsini, 2006). O modelo proposto por Norman em 1963 tornava-se, então, soberano.

Esse modelo conjugou evidências de três áreas principais: análise fatorial de grandes conjuntos de termos linguísticos, pesquisas interculturais testando a universalidade das dimensões de traços e outros questionários e avaliações.

Esse conjunto de evidências encontrou cinco grandes dimensões da personalidade (Quadro 1): Neuroticismo (Instabilidade Emocional), Extroversão, Abertura, Amabilidade (Cordialidade) e Consciência (Conscienciosidade).

Quadro 1. Descrição dos Cinco Grandes Fatores:

Traço dominante	Descrição
<i>Extroversão</i> ("Extraversion")	Corresponde ao nível de sociabilidade de um indivíduo. Características como atividade (alto nível de energia), disposição, otimismo e afetuosidade fazem parte da definição de um indivíduo extrovertido. Por outro lado, os introvertidos são sérios e inibidos e evitam a companhia de outras pessoas. Não são necessariamente tímidos, já que podem possuir um bom nível de habilidades sociais.
<i>Neuroticismo</i> ("Neuroticism")	Diz respeito à instabilidade/estabilidade emocional de um sujeito. Esse traço refere-se a emoções negativas, como ansiedade, desamparo, irritabilidade e pessimismo. Indivíduos com alto escore nesse fator tendem a ser bastante preocupados, melancólicos e irritados. Geralmente são ansiosos e apresentam mudanças frequentes de humor e depressão. Tendem a sofrer de transtornos psicossomáticos e apresentam reações muito intensas a todo tipo de estímulos. Contrariamente, o sujeito estável tende a responder a estímulos emocionais de maneira controlada e proporcionada. Retorna rapidamente a seu estado normal após uma elevação emocional. Normalmente é equilibrado, calmo, controlado e despreocupado.
<i>Abertura à Experiência</i> ("Openness to Experience")	Caracteriza-se por um interesse intrínseco na experiência em uma ampla variedade de áreas. Engloba traços como flexibilidade de pensamento, fantasia e imaginação, interesses culturais, versatilidade e curiosidade. Indivíduos fechados, ao contrário, preferem o conhecido e a rotina e prezam os valores tradicionais.
<i>Amabilidade</i> ("Agreeableness")	Refere-se a traços que levam a atitudes e a comportamentos pró-sociais. Indivíduos com alto escore nesse fator possuem tendência a serem socialmente agradáveis, calorosos, dóceis, generosos e leais. Enquanto que aqueles que apresentam baixa cordialidade são mais preocupados com seus próprios interesses e desconfiam facilmente das outras pessoas.
<i>Conscienciosidade</i> ("Conscientiousness")	Refere-se ao senso de contenção e sentido prático. Indivíduos com alta responsabilidade são zelosos e disciplinados, apresentando características como honestidade, engenhosidade, cautela, organização e persistência. Já os que possuem baixa responsabilidade são relaxados e sem ambição. Possivelmente, são

mais distraídos e até mesmo preguiçosos, sendo facilmente desencorajados a cumprir uma tarefa.

Adaptado de: Silva RS, Schlottfeldt CG, Rozenberg MP, Santos MT, Lelé AJ. Replicabilidade do modelo dos cinco grande fatores em medidas da personalidade. *Mosaico - Estudos em Psicologia*. 2007; 1:37-49(Silva et al., 2007).

A descoberta dos cinco fatores foi acidental, constituindo-se de uma generalização empírica replicada independentemente inúmeras vezes (Hutz et al., 1998). Uma vez que o modelo não foi desenvolvido a partir de uma teoria, não existe uma explicação a priori dos motivos que levaram a organização da personalidade em cinco fatores. A despeito disso, uma série de estudos em muitas culturas diferentes replicaram a estrutura original de cinco fatores (McCrae and Costa, 1997) e consolidaram o Modelo de Cinco Fatores (“*Big Five Model*” ou *Five Factor Model* - FFM) como o grande modelo universal de personalidade (Pervin and John, 2004). A consistência empírica dos achados no estudo da personalidade normal e alguns estudos utilizando o modelo na avaliação de desordens da personalidade fizeram com que o *Big Five Model* fosse considerado no modelo dimensional de psicopatologia da proposta de classificação dos transtornos de personalidade da DSM-5 (Skodol, 2012; Widiger and Costa, 2012; Widiger and Mullins-Sweatt, 2009), que acabou sendo protelado para uma próxima versão.

3.3. A Relação entre personalidade e depressão

Existem muitas hipóteses que tentam elucidar um modelo heurístico válido para explicar a relação entre depressão e personalidade. Dentre os principais modelos propostos, alguns dos mais estudados são(Gotlib and Hammen, 2009):

- (a) Personalidade e depressão tem uma causa comum: nesse modelo depressão e personalidade são vistas como resultantes de (ou ao menos compartilhando) um mesmo conjunto de processos etiológicos.
- (b) Personalidade como um precursor dos transtornos de humor: nesse modelo a personalidade seria uma manifestação precoce da depressão. Ele difere do modelo anterior por assumir que características da personalidade são similares às dos transtornos de humor e os precedem temporariamente. Contudo, tal qual o primeiro modelo, ambas teriam a mesma etiologia.
- (c) Personalidade predispondo o desenvolvimento do transtorno de humor: esse modelo difere do anterior por entender que a personalidade é determinada por um diferente conjunto de processos em relação aos transtorno de humor, sendo que a personalidade tem um impacto causal direto sobre a psicopatologia por aumentar o risco de desenvolver um transtorno do humor. Ainda, ao contrário do modelo precursor, o modelo de predisposição não assume que características da personalidade e sintomas de humor sejam similares.
- (d) Personalidade tendo efeitos patoplásticos sobre os transtornos de humor: nesse modelo, em acréscimo ao modelo de predisposição, a personalidade não só predispõe à depressão, mas também modifica sua expressão. Esse modificação pode incluir severidade e padrão de sintomas, resposta ao tratamento e curso do transtorno de humor.
- (e) Características da personalidade como estado-dependentes de um transtorno de humor concomitante. Assim, avaliações da personalidade são distorcidas ou influenciadas por estados de humor individual.

(f) Características da personalidade como complicações ou “cicatrizes” de transtornos de humor. Assim, algumas características da personalidade se modificariam mesmo após a resolução do transtorno de humor.

Uma infinidade de estudos e debates têm sido realizados em relação a essas múltiplas possibilidades (Widiger, 2011; Millon, 2011; Bagby et al., 2008). Enquanto todas elas carregam argumentos plausíveis, algumas questões metodológicas trazem dificuldades para elucidar a real natureza dessa relação. Dentre essas questões, destacam-se (Gotlib and Hammen, 2009):

(a) Desenho dos estudos: enquanto um série de estratégias são válidas, cada um dos modelos exige desenhos de estudo e metodologias diferentes (exemplos: estudos multivariados em gêmeos, estudos longitudinais em pessoas sem depressão, estudos em população com risco aumentado de depressão, etc.).

(b) Heterogeneidade dos transtornos de humor: transtornos de humor são clinicamente e etiologicamente distintos. Enquanto essa distinção é pouco considerada nas classificações atuais, os estudos sobre a relação entre depressão e personalidade tendem a desconsiderar essa heterogeneidade.

(c) Avaliação da personalidade: idealmente vários métodos complementares de avaliação da personalidade seriam necessários para investigar essa associação. Enquanto a maioria dos estudos utiliza instrumentos auto-aplicados, avaliações de informantes, observações naturalísticas e tarefas em testes objetivos podem ser úteis nessa investigação.

Enquanto o *Big Five Model* apresenta como solução mais bem estabelecida os cinco superfatores supramencionados (os fatores de ordem superior), esse modelo apresenta uma estrutura hierárquica que considera determinadas “facetas” ou “traços” mais específicos (fatores de ordem inferior) compondo cada um dos superfatores. Assim, cada fator de ordem superior seria composto por seis traços ou facetas de ordem inferior (Pervin and John, 2004). Essa estrutura pode ser avaliada por questionários de avaliação, como o *NEO-Personality Inventory Revised* (NEO-PI-R), desenvolvido por Costa e McCrae (Costa and McCrae, 1995). As facetas possuem o importante papel de representar da melhor maneira possível a amplitude e o alcance de cada fator, proporcionando informações mais detalhadas que não estão refletidas no traço temperamental por si só (Silva et al., 2007). Elas distribuem-se conforme o Quadro 2.

Quadro 2: Facetas dos 5 fatores da personalidade.

Fatores	Neuroticismo	Extroversão	Abertura	Amabilidade	Conscienciosidade
Facetas	Ansiedade	Acolhimento	Fantasia	Confiança	Competência
	Hostilidade	Gregarismo	Estética	Franqueza	Ordem
	Depressão	Assertividade	Sentimentos	Altruismo	Senso de dever
	Autoconsciência	Atividade	Ações	Aquiescência	Direcionamento
	Impulsividade	Busca de sensações	Idéias	Modéstia	Autodisciplina
	Vulnerabilidade	Emoções positivas	Valores	Sensibilidade	Deliberação

Retirado de: Silva RS, Schlottfeldt CG, Rozenberg MP, Santos MT, Lelé AJ. Replicabilidade do modelo dos cinco grande fatores em medidas da personalidade. *Mosaico - Estudos em Psicologia*. 2007; 1:37-49 (Silva et al., 2007).

A despeito do *Big Five Model* ter sido construído com base no estudo da estrutura da personalidade normal, há um crescente aumento de interesse de considerá-lo como ferramenta útil em psicopatologia (Widiger and Costa, 2012; Widiger and Mullins-Sweatt, 2009; Malouff et al., 2005; Kotov et al., 2010). Além disso, alguns superfatores já foram extensivamente estudados em

relação a depressão. Historicamente, o neuroticismo é o superfator mais relacionado a psicopatologia e ao transtorno depressivo (Boyce et al., 1991; Malouff et al., 2005; Kotov et al., 2010; Koorevaar et al., 2013). Essa relação envolve uma suscetibilidade genética compartilhada e um aumento do risco de depressão em indivíduos com alto neuroticismo (Kendler et al., 2006). Em grau menor, outros superfatores, como baixa extroversão (Koorevaar et al., 2013; Malouff et al., 2005) e baixa conscienciosidade (Malouff et al., 2005; Kotov et al., 2010) também se relacionam com depressão.

Contudo, o *Big Five Model* pode apresentar algumas limitações para o estudo da depressão. Enquanto parece claro que há um atual consenso sobre dimensões universais mínimas da personalidade normal (Caspi et al., 2005; McCrae and Costa, 1989), alguns autores sugerem que existem outros traços de personalidade que não são contemplados nem avaliados pelo *Big Five Model* (Parker et al., 2006). Mais do que isso, existem críticas em relação a muitos trabalhos que replicam o modelo dos cinco fatores, mas demonstram mais sua confiabilidade do que sua validade. Enquanto modelos de estudos genéticos tem achado evidências de influências genéticas moderadas a substanciais em três fatores (Abertura, Extroversão e Neuroticismo) e em algumas de suas facetas (autodisciplina e autoconsciência), nenhuma dessas análises tem confirmado o modelo de cinco fatores independentes e de dimensões geneticamente sustentadas. Além disso, o fator abertura tem sido menos consistentemente interpretado, sendo que ele (Malouff et al., 2005; Kotov et al., 2010) e por vezes a amabilidade (Kotov et al., 2010) mostram pouca ou nenhuma relevância em psicopatologia.

O FFM também não tem se mostrado, do ponto de vista clínico, suficientemente amplo no estudo de quadros depressivos. Enquanto a dimensão Neuroticismo do FFM tem sido relacionado fortemente com quadros depressivos (Kendler et al., 2006), as outras dimensões encontram ligações menos estáveis com o transtorno, sendo menos discriminativas e preditoras de quadros depressivos. Uma das possíveis explicações é que o FFM foi concebido como um modelo “geral” de personalidade, sendo que seu instrumento mais difundido (o NEO PI-R) provem mais informações sobre o nível mais “funcional” ou “adaptativo” do traço latente “personalidade” (Samuel et al., 2010), sendo que ele pode não captar o nível mais “patológico” da personalidade (Rottman et al., 2009).

Por outro lado, a heterogeneidade do transtorno depressivo pode dificultar uma correta investigação de sua relação com personalidade. Gordon Parker (Parker et al., 2005) propõe, por exemplo, que características de temperamento e personalidade teriam mais relevância para depressões não-melancólicas. Assim, alguns estilos de personalidade em pacientes não melancólicos apresentariam vulnerabilidade para quadros depressivos, assim como modelariam a sintomatologia depressiva e modificariam estratégias de enfrentamento desses pacientes frente a depressão. O modelo de depressão atual, contudo, não é capaz de suficientemente avaliar essas questões.

3.4. Heterogeneidade da depressão e a necessidade de um novo modelo

O modelo atual de classificação psiquiátrica tem suas origens a partir de uma crise de confiança na psiquiatria no início dos anos 70 (Frances, 2013). Essa crise foi tornou-se mais evidente após a publicação de dois estudos de

grande repercussão que expuseram a inexatidão do diagnóstico psiquiátrico da época e trouxeram questionamentos sobre a credibilidade do tratamento psiquiátrico. O primeiro artigo provou que psiquiatras britânicos e norte-americanos faziam diagnósticos radicalmente diferentes ao visualizar um vídeo com o mesmo paciente (Kendell et al., 1971). O segundo artigo descrevia uma inusitada experiência de David Rosenhan e seus alunos de pós-graduação, que se passaram por pacientes e foram mantidos em internações psiquiátricas prolongadas após afirmarem que ouviam vozes, a despeito de terem se comportado de maneira absolutamente normal após a admissão (Rosenhan, 1973).

Essa crise de credibilidade teve como reação a revisão dos critérios diagnósticos do DSM-II, sendo que em 1980 foi lançada a DSM-III. Esta configurou-se num esforço da *American Psychiatry Association* para incorporar os avanços científicos da época, com vistas a melhora da validade e confiabilidade diagnóstica (Spitzer, 2001). Além disso, a DSM-III inaugurou um modelo de critérios diagnósticos explícitos, suficientes para definir os transtornos e facilitar a comunicação na prática clínica.

Foi nesse contexto que, em 1973, Hagop Akiskal e William McKinney lançaram um artigo seminal que propunha uma hipótese unificada para a classificação dos transtornos depressivos (Akiskal and McKinney, 1973). Nesse novo modelo unitário, os transtornos depressivos compartilhariam a mesma “via final comum”, diferenciando-se apenas dimensionalmente. Esse trabalho, juntamente com a emergência dos antidepressivos como estratégia terapêutica efetiva para a depressão, influenciou significativamente na construção dos critérios diagnósticos para depressão na DSM-III.

Dessa forma as diversas formas de depressão foram agrupadas sob a égide do nova denominação “Transtorno Depressivo Maior” (TDM), condição ampla que desconsiderava antigos conceitos Kraepelinianos da psicose maníaco-depressiva (PMD), como recorrência e episodicidade (Ghaemi, 2013). Esse amplo conceito agrupava tanto quadros de depressão melancólica com distúrbio psicomotor, quanto quadros da antiga depressão neurótica com maior cronicidade e sintomatologia menos específica, incluindo ansiedade.

A primazia do modelo unitário na DSM-III (e em suas versões posteriores) contrasta com as conclusões maioria dos estudos das últimas décadas que utilizaram técnicas estatísticas multivariadas (Roth, 2001). Como apontado numa extensa revisão de Roth (2001), poucos autores apresentaram evidências consistentes sobre um modelo unitário de depressão, com um relativo consenso sobre um conceito binário ou heterogêneo de transtornos depressivos. Além disso, também na prática clínica estudos têm apontado que psiquiatras optam por intervenções terapêuticas de acordo com características clínicas, definindo subtipos para seus pacientes de acordo com um modelo não-unitário (Parker et al., 2013).

Ainda que a DSM apresente uma possibilidade de qualificar subtipos de depressão, seus especificadores apresentam problemas que comprometem uma verdadeira discriminação. Parker e Brotchie (2009) exemplificam isso com o especificador de “características melancólicas” da DSM (Parker and Brotchie, 2009). Enquanto anedonia, insônia terminal, alterações psicomotoras e culpa exagerada são sintomas específicos da subcategoria melancolia, eles também são sintomas da categoria geral da qual deriva, o TDM. Os autores apontam o caráter ilógico de “especificadores inespecíficos” e a impossibilidade

de demonstrar o caráter distinto da melancolia usando como critério um conjunto tautológico de sintomas.

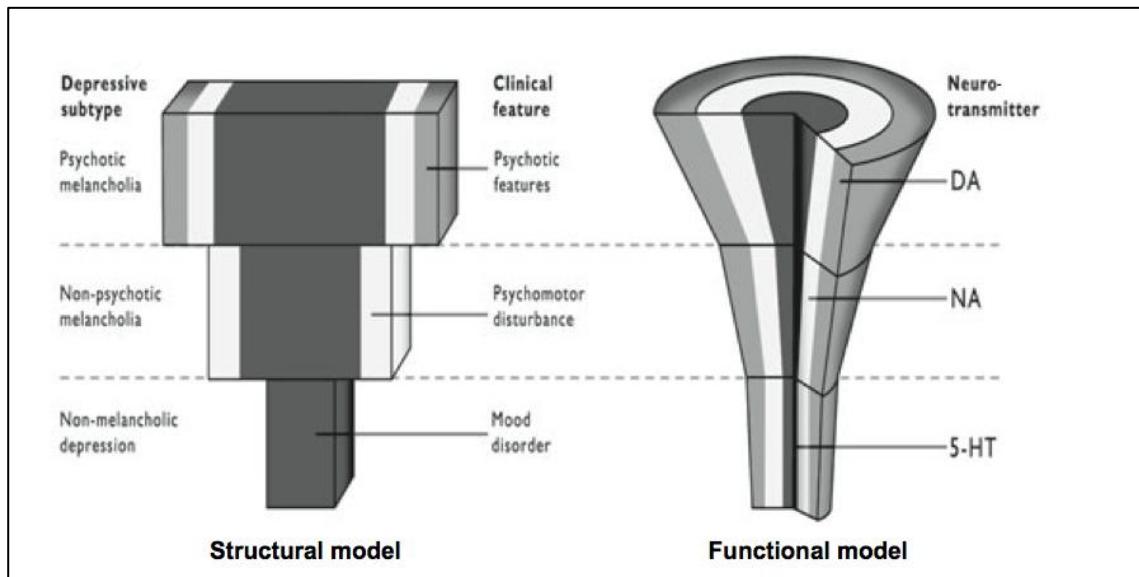
3.5. Transtornos depressivos e o modelo proposto por Gordon Parker e colaboradores

A partir da década de 1990, Gordon Parker e colaboradores publicaram uma série de artigos com a proposta de um novo modelo classificatório para depressão. Utilizando técnicas estatísticas de análise de componentes principais e análise de classe latente (*latent class analysis* – LCA), eles diferenciaram qualitativamente a depressão melancólica de um grupo residual (e heterogêneo) de depressão não-melancólica (Parker et al., 1990). Baseando-se na caracterização histórica da melancolia, Parker enfatizou a centralidade do distúrbio psicomotor observável (DPO) como sinal necessário e suficiente para caracterizar o subtipo melancólico (Parker et al., 1995b). Ele desenvolveu e validou a medida “CORE” (Parker et al., 1993; Parker et al., 1994), instrumento de 18 itens que avalia sinais de alterações da psicomotricidade característicos do conceito teórico de melancolia e empiricamente significativos na clínica. A avaliação de sinais observáveis realizada pelo CORE mostrou-se superior a avaliação de sintomas para diagnosticar melancolia. Estudos posteriores demonstraram o valor preditivo e especificidade do CORE tanto em intervenções farmacológicas (Parker and Hadzi-Pavlovic, 1993) quanto no tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT) (Hickie et al., 1996).

O novo modelo classificatório introduz subsídios para um entendimento funcional e estrutural dos subtipos depressivos (Parker, 2000). A despeito de uma base fisiopatológica comum a entidade geral TDM, o subtipo melancólico

apresentaria algumas características singulares. Assim, o modelo apresentaria características hierárquicas, sendo considerado um modelo categórico-dimensional. Do ponto de vista biológico, o transtorno depressivo (categoria geral) se caracterizaria por uma disfunção no humor mediada por uma disfunção serotoninérgica (Malhi et al., 2005). Já na depressão melancólica, somar-se-ia a essa disfunção uma disfunção noradrenérgica, caracterizada pelo DPO. Uma complicação da melancolia seria a depressão psicótica, que além do distúrbio serotoninérgico e noradrenérgico, apresentaria também uma disfunção dopaminérgica, responsável pelos sintomas psicóticos. O modelo pode ser representado pela Figura 1.

Figura 1: representação funcional e estrutural de um novo modelo hierárquico de depressão.



Extraído de Mahli e col., 2005 (Malhi et al., 2005).

O modelo funcional seria de utilidade clínica fundamental e poderia guiar intervenções terapêuticas. Assim, o subtipo de depressão identificado clinicamente poderia guiar a escolha do antidepressivo mais adequado para cada paciente levando-se em conta os sistemas de neurotransmissores

envolvidos com cada quadro (Malhi et al., 2005). Contudo, as atuais classificações tendem o superestimar o taxa de melancolia em pacientes deprimidos, uma vez que sua definição é imprecisa e não discriminativa no sistema DSM. Caldieraro e col. (2013) encontraram o percentual de melancolia quase 3 vezes maior em pacientes examinados pelos critérios da DSM-IV em relação a medida CORE (67,4% vs. 24,9%, respectivamente) (Caldieraro et al., 2013). Assim sendo, somente a caracterização da melancolia com medidas mais precisas viabilizaria a validação do modelo funcional.

A caracterização da melancolia como um grupo qualitativamente distinto e a centralidade do DPO no seu diagnóstico tem encontrado mais apoio nos últimos anos. Recentemente, além de Gordon Parker, eminentes pesquisadores como Hagop Akiskal, Donald Klein, Robert Michels, Athanasios Koukopoulos, Joel Paris e Robert Spitzer, dentre outros, foram signatários de um editorial do *American Journal of Psychiatry* defendendo a inclusão desse subtipo depressivo na DSM-5 (Parker et al., 2010). A melancolia também foi tema central de um importante Simpósio em Copenhague em 2006, transrito na íntegra em suplemento da *Acta Psychiatrica Escandinavica*, com a presença destes e de outros grandes pesquisadores (Conference, 2007). Contudo, a despeito das várias evidências de diferenças biológicas entre depressão melancólica e não melancólica definidas pelo DPO, como disfunção neuroendócrina mais pronunciada na melancolia (Joyce et al., 2002), resposta diferenciada a tratamentos biológicos (antidepressivos e ECT) (Parker and Hadzi-Pavlovic, 1993; Hickie et al., 1996) e resposta negativa na melancolia ao teste de supressão à dexametasona (TSD) (Mitchell, 1996), estudos envolvendo outros sistemas biológicos são escassos. Por exemplo, enquanto

uma série de estudos utilizando o modelo de melancolia baseado no sistema DSM têm encontrado diferenças entre depressão melancólica e não melancólica em marcadores imunológicos (Karlovic et al., 2012; Maes et al., 1993; Marques-Deak et al., 2007; Huang and Lee, 2007; Rothermundt et al., 2001; Lamers et al., 2013), nenhum estudo foi realizado estudando estes marcadores num modelo que considera apenas a classificação baseada no DPO. Da mesma forma, enquanto diversos estudos têm encontrado alterações em neurotrofinas (como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF) (Bus et al., 2013; Patas et al., 2014) e em marcadores de estresse oxidativo (Maes et al., 2012; Magalhaes et al., 2012) em pacientes com depressão, estas dimensões biológicas ainda não foram estudadas na melancolia definida pela DPO.

Paralelamente, diversos estudos foram conduzidos com o “subgrupo residual”, denominado não-melancólico. Parker inicialmente encontrou em mulheres puérperas traços de personalidade de neuroticismo e sensibilidade interpessoal como fatores de vulnerabilidade para depressão (Boyce et al., 1991). Estudos posteriores reforçaram a hipótese de que estilos desordenados de personalidade estavam ligados a depressão não-melancólica (Parker et al., 1998b), assim como transtornos ansiosos e eventos estressores (Parker et al., 1998c).

Uma vez que, desde seus estudos iniciais, parecia claro que estilos específicos de temperamento e personalidade tinham um papel importante para um subgrupo não-melancólico (Parker et al., 1998b; Parker et al., 1998c; Parker and Roy, 2002; Parker et al., 1998a), Parker investigou uma série de traços de temperamento e personalidade empiricamente relevantes em

pacientes deprimidos. Assim, estilos de personalidade mal-adaptativos poderiam tanto predispor à depressão, quanto determinar sua expressão fenotípica (por exemplo, nas depressões ansiosa e irritada) (Parker, 2003). Um exemplo seria a depressão atípica, caracterizada pelo estilo de personalidade de “hipersensibilidade à rejeição”, sendo que alguns de seus componentes fenomenológicos, como hiperfagia e hipersonia, seriam respostas de enfrentamento ou compensatórias ao estresse (Parker et al., 2002; Parker and Crawford, 2007).

Em termos de prevalência, Parker identificou clinicamente um grupo mais prevalente de pacientes não-melancólicos ansiosos (preocupação ansiosa). Em segundo lugar, estariam os pacientes não-melancólicos irritados e hostis, consistente com um estilo temperamental menos agradável. Em terceiro lugar, há os indivíduos tímidos e inibidos, sendo classificados como inibidos. Em quarto lugar, há os indivíduos obsessivos e perfeccionistas que se deprimem quando se deparam com uma situação fora do seu controle. E, finalmente, há os indivíduos que se consideram depressivos desde o nascimento, apresentando uma depressão caracterológica (Parker, 2003).

Esse modelo resgata a ideia do temperamento como definido pelas características constitucionalmente herdadas da personalidade, sendo esta última o produto do temperamento modificado por estressores desenvolvimentais (Parker, 2003). Assim, pessoas expostas a estressores precoces significativos, como experiências de críticas ou julgamentos humilhantes, poderiam desenvolver um “estilo” de personalidade caracterizado por um conjunto cognitivo de culpa ou autocrítica que aumenta a diátese para depressão, independente do temperamento prévio. Dessa forma, um modelo

baseado apenas no temperamento seria insuficiente para modelar a depressão não-melancólica (Parker and Roy, 2002), sendo necessário um modelo mais amplo e flexível. Além disso, um modelo de depressão melancólica também deveria ser composto por medidas de cuidados parentais e estressores ao longo da vida, questões associadas à depressão em indivíduos suscetíveis (Whiffen et al., 2003).

Enquanto alguns desses estilos de personalidade clinicamente relevantes em pacientes deprimidos podiam ser entendidos dentro do modelo FFM de personalidade (por exemplo, o estilo de personalidade “preocupação ansiosa” seria correspondente ao superfator de personalidade “neuroticismo” do FFM), Parker apontou a insuficiência de uma teoria geral da personalidade no estudo de suas relações com a depressão (Parker et al., 2006). Salientando a falta de validade do fator “abertura a experiência” e a ausência de estudos genéticos confirmatórios para o modelo geral, Parker considerou que os estilos de personalidade clinicamente identificáveis em pacientes deprimidos e baseados em extensa literatura relacionada a subtipos depressivos, deveriam ser investigados independentemente de um modelo finito de personalidade. Assim, enquanto o FFM propõe uma abordagem “*top down*” (de cima para baixo) da personalidade, buscando primeiro um modelo geral para depois especificá-lo, Parker propõe uma abordagem “*bottom up*” (de baixo para cima). Isto é, uma abordagem tentando identificar subtipos clinicamente importantes independente de uma “teoria geral da personalidade”. Ele e seus colaboradores construíram e testaram um modelo hierarquizado de estilos de personalidade relacionados a depressão. Esse modelo originou um instrumento auto-aplicável denominado “*Temperament and Personality Questionnaire*” (T&P

– *Black Dog Institute*, 2013). O T&P é um questionário de 109 itens autoaplicáveis, correspondendo a 8 estilos de personalidade (Quadro 3) e 2 dimensões de funcionamento da personalidade, descritos a seguir:

Quadro 3: os 8 estilos de personalidade do T&P.

Estilo	Descrição
Preocupação Ansiosa	<p>Altos escores nessa escala (17 ou mais, sendo o máximo 24) indicam grande tendência para tornar-se estressado, preocupado e ansioso. Exemplos de itens dessa escala incluem “<i>Eu costumo me estressar facilmente</i>” e “<i>Eu costumo me preocupar com coisas pequenas</i>”.</p> <p>Escores nessa escala são maiores (em média) nas pessoas que estão deprimidas comparado com pessoas de uma amostra comunitária em geral. Os autores acreditam que pessoas com níveis altos de Preocupação Ansiosa podem ter um risco aumentado para desenvolver depressão. Sob estresse, essas pessoas podem ter pensamentos catastróficos (por exemplo pensar que o pior acontecerá) ou sentirem-se oprimidas.</p>
Cautela Pessoal	<p>Altos escores (15 ou mais, num total de 24) são associados com uma tendência para não externar seus sentimentos. Pessoas com altos escores nesse domínio tentam a ser relutantes em deixar-se conhecer bem por amigos e conhecidos. Exemplos nesse item na escala incluem “<i>Eu prefiro não me aproximar das pessoas</i>” e “<i>Me abrir com as pessoas me faz sentir desconfortável</i>”.</p> <p>Escores nessa escala são maiores (em média) entre pessoas que estão atualmente deprimidas em relação a uma amostra comunitária geral. Parker e col. consideram que altos níveis de Cautela Pessoal podem aumentar o risco de depressão em pessoas após eventos em relação a demandas de proximidade (ex: dificuldades de relacionamento). Essas pessoas também podem ter mais dificuldade em pedir ajuda quando deprimidas.</p>
Perfeccionismo	<p>Altos escores (23 ou mais, num máximo de 24) estão associados com uma tendência a ser muito responsável, a ter padrões elevados para si e para ser altamente comprometido com tarefas e funções. Itens dessa escala incluem “<i>Eu sempre gosto de fazer o meu melhor</i>” e “<i>Eu coloco expectativas altas para mim e para a maioria das coisas que eu me proponho a fazer</i>”.</p> <p>Escores nessa escala não diferem, em média, entre pessoas deprimidas e uma amostra de pessoas da comunidade. Entretanto, enquanto o Perfeccionismo pode ser uma característica quando</p>

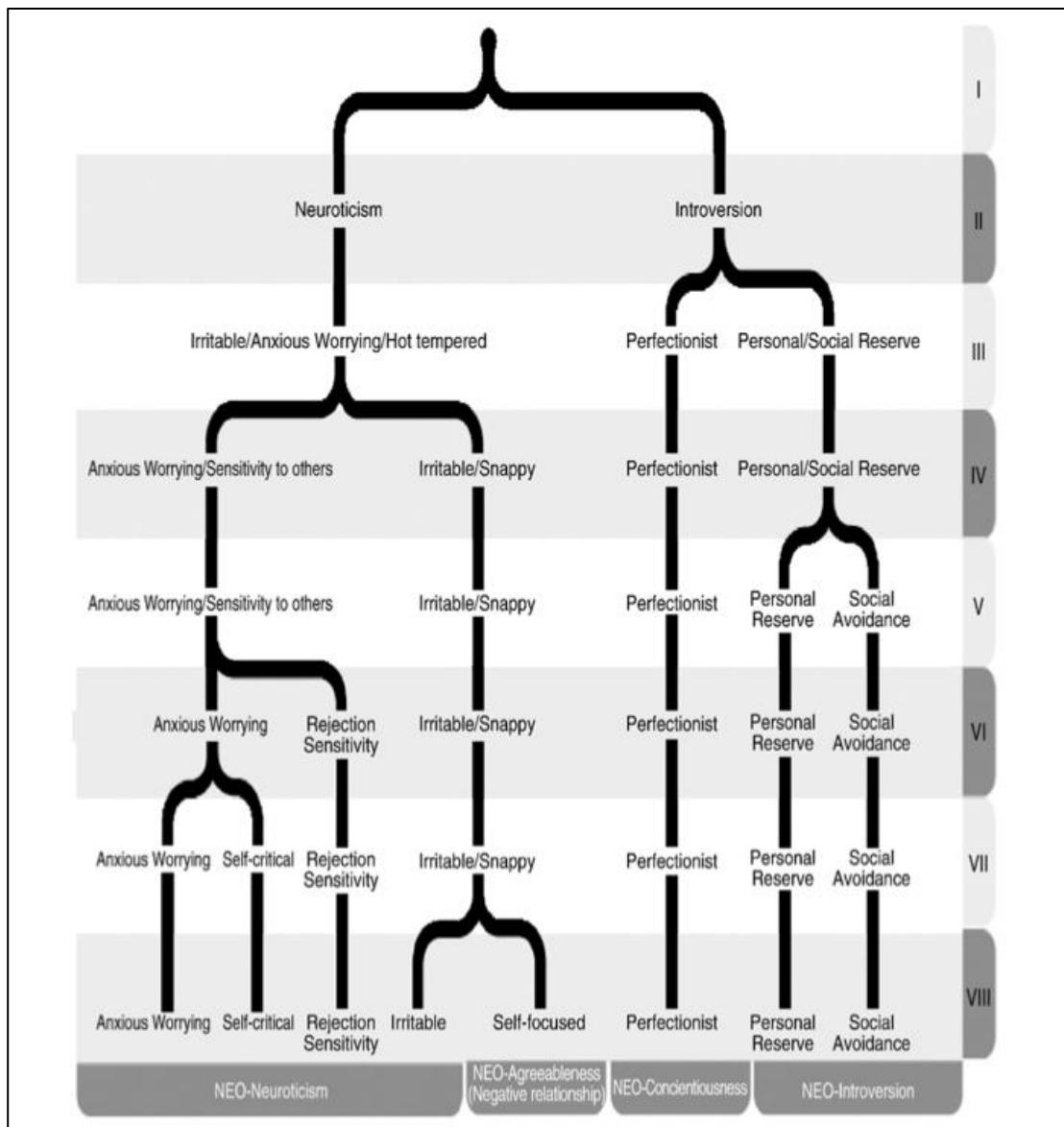
	extremamente alto ele pode interferir com a vida diária. Parker sugere que certos eventos podem ser desencadeadores de depressão em pessoas com escores de Perfeccionismo muito alto. Esses eventos podem envolver uma inabilidade para viver de acordo com os altos padrões impostos pela pessoa (ex: não fazer tão bem o trabalho como gostaria) ou a sensação de orgulho ferido. Pessoas com alto Perfeccionismo tendem a ser resistentes a procurar ajuda profissional para depressão.
Irritabilidade	<p>Altos escores (16 ou mais, máximo de 24) estão associados com a tendência de ser irritadiço e externalizar o estresse tornando-se mal-humorado e irritado com pequenas coisas. Itens nessa escala incluem “<i>Eu costumo ficar com raiva e perder a calma quando estressado</i>”.</p> <p>Escores nessa escala são um pouco altos (em média) nas pessoas que estão atualmente deprimidas em relação a uma amostra comunitária da população. Pessoas com altos escores podem ter uma aumento de risco para episódios breves de depressão. Muitas vezes as pessoas com alta Irritabilidade podem ser agressivas e maledicentes quando estressados, e mais tarde sente-se arrependidas sobre isto.</p>
Evitação Social	<p>Altos escores (14 ou mais, máximo de 21) são associados a tendência para ser introvertido e fechado, enquanto aqueles com baixos escores nessa dimensão tendem a ser muito sociáveis. Exemplos desse item na escala incluem “<i>Eu costumo ficar calado quando estou com pessoas</i>” e “<i>Eu sou muito reservado em festas e outras situações sociais</i>”.</p> <p>Escores nessa escala são maiores nas pessoas com depressão. Altos escores de Evitação Social, se não tratados, podem aumentar o risco para depressão. Pessoas reservadas e muito evitativas socialmente são mais propensas a sentirem que os outros as julgam negativamente e assim podem sentir-se mais angustiadas nessas situações.</p>
Sensibilidade a Rejeição	<p>Altos escores (12 ou mais, máximo de 21) são associados com a tendência de preocupação com rejeição e abandono. Itens nessa escala incluem “<i>Eu tenho medo que meus relacionamentos importantes terminem por qualquer razão</i>” e “<i>Eu penso muito sobre ser abandonado por pessoas amadas</i>”. Pessoas deprimidas apresentam médias maiores nessa escala. O sentimento de rejeição é um gatilho para depressão entre pessoas com alta Sensibilidade a Rejeição.</p>
Autocrítica	<p>Altos escores (16 ou mais, máximo de 24) estão associados com uma tendência de ser muito duro consigo mesmo. Exemplos desse item incluem “<i>Eu sempre sou muito autocritico</i>” e “<i>Eu estou sempre me colocando pra baixo</i>”.</p> <p>Pessoas deprimidas possuem escores médios aumentados nessa escala. Um escore de autocrítica elevado pode aumentar o risco para</p>

	depressão. Entretanto, é importante lembrar que pessoas deprimidas tornam-se mais autocríticas. Assim, pessoas deprimidas com autoscores nessa escala não necessariamente indicam um estilo de Autocrítica.
Auto-foco	Altos escores (9 ou mais, máximo de 24) estão associados a tendência a priorizar suas próprias necessidades sobre as necessidades dos outros. Itens nessa escala incluem “ <i>Eu me livro de muitos problemas culpando os outros</i> ” e “ <i>Eu muitas vezes tiro vantagem das limitações dos outros</i> ”. Escores nessa escala, em média, não diferem entre pessoas deprimidas e não deprimidas. Entretanto, pessoas com autos escores podem ser mais propensas a desenvolver depressão quando suas necessidades não são satisfeitas. Nestas, os episódios depressivos tendem a ser relativamente breves, muitas vezes porque o indivíduo externaliza suas frustração.

Adaptado de: Parker et AL. The Black Dog Institute Temperament and Personality (T & P) Questionnaire. <http://www.blackdoginstitute.org.au>; 2007:1-20.

A escala de Parker e col. explora estilos de personalidade relevantes para a depressão (particularmente para a depressão não-melancólica) com níveis de ramificação arborizada (Figura 2), inicialmente compreendendo duas dimensões de personalidade (nível II) até oito dimensões (nível VIII). Nesse modelo flexível, os dois construtos molares de ordem maior, identificados como Neuroticismo e Introversão, vão se ramificando em fatores de ordem menor a cada nível (por exemplo, Cautela pessoal/social no nível IV ramificam-se em dimensões separadas no nível V). Essas ramificações seguem até o nível VIII conforme a discriminação dos subtipos é aprofundada. Assim, no nível II, os dois fatores de Eysenck “Neuroticismo” e “Extroversão” são evidentes, enquanto que no nível IV os quatro fatores correspondem a 4 dos 5 fatores do FFM medidos pela NEO (Parker & Crawford, 2007).

Figura 2: modelo arborizado hierarquizado de personalidade.



Esse modelo, embora teoricamente amplo e consistente e com evidências recentes de comprovação empírica, encontra-se ainda em fase exploratória e necessita de mais estudos para que se mostre clinicamente útil. Pesquisas que comprovem sua aplicabilidade e consistência podem trazer substanciais contribuições teóricas e clínicas. A validação do modelo do ponto de vista biológico ainda necessita de mais acúmulos e pode prover um modelo

consistente e heuristicamente válido, trazendo também contribuições potencialmente úteis para o entendimento de outros transtornos psiquiátricos.

3.6. Novos modelos – estratégias novas na busca de validade

Como discutido na introdução, a nova versão do sistema DSM reacendeu um debate sobre a natureza dos transtornos psiquiátricos e como eles devem ser avaliados. Enquanto os manuais diagnósticos melhoraram significativamente a confiabilidade dos diagnósticos categóricos que eles definem, sua validade é profundamente questionada (Kraemer et al., 2007). Em 2013, pouco antes do lançamento oficial do DSM-5 (APA, 2013), Thomas Insel, diretor do *National Institute of Mental Health* (NIMH) publicou em seu blog um artigo com contundentes críticas a nova “Bíblia” da psiquiatria, salientando a disposição do NIMH de financiar pesquisas que se construam “além” dos construtos do DSM (Insel, 2013). Propondo fomentar o ambicioso projeto *Research Domain Criteria* (RDoC), o NIMH vem estimulando pesquisas voltadas para a busca de processos biológicos envolvendo circuitos cerebrais e múltiplos domínios da cognição, emoção e comportamento, tendo como alvo diagnósticos e tratamentos mais precisos (Cuthbert and Insel, 2013).

Ainda que outras questões epistemológicas complexas também devam ser consideradas, como a natureza complexa dos transtornos mentais (Casarotti, 2013), o modelo de Parker vem ao encontro de algumas das aspirações do NIHM. Esse modelo, ao invés de tratar a depressão de forma genérica, procura estudar sua heterogeneidade a partir de dimensões específicas, como a psicomotricidade e a personalidade. Enquanto esse desafio é grandioso, ele também esbarra na necessidade de aperfeiçoamento dos instrumentos de medida e design dos estudos, além do desenvolvimento

de estratégias estatísticas mais sofisticadas (Ghaemi, 2009). Assim, novas maneiras de analisar construtos complexos como depressão e personalidade podem ser utilizadas.

Nesse sentido, o estudo da heterogeneidade da depressão pode envolver tanto uma recategorização da depressão (como por exemplo, dividi-la em subcategorias)(Parker, 2011) quanto uma avaliação de suas dimensões clínicas (avaliando, por exemplo, diferenças entre dimensões sintomatológicas) (Vrieze et al., 2014; Uher et al., 2012). Da mesma forma, o estudo da depressão e sua relação com um construto tão complexo como personalidade deve considerar este último em suas variadas possibilidades categóricas e dimensionais (Spinhoven et al., 2012). Além disso, os instrumentos utilizados nas pesquisas necessitam de processos consistentes de validação e, no caso de oriundos de outros contextos linguísticos e culturais, tradução e adaptação transcultural (Church, 2001).

Estudar a heterogeneidade da depressão e desembaraçar suas intrincadas conexões com a personalidade envolve, pois, uma tarefa desafiadora e ampla. Mais do que desenvolver e testar hipóteses, é necessário um permanente exercício de aprimoramento científico e questionamento epistemológico, sem perder de vista a direção fundamental de todo esse processo, que é a busca de resultados que possam ser transformados em benefícios para aqueles que na prática são os maiores interessados no êxito desse processo: os pacientes.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S. & National Comorbidity Survey, R. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289, 3095-105.
2. Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., Vos, T. & Whiteford, H. A. (2013a). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*, 10, e1001547.
3. Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., Konig, H. H. & Riedel-Heller, S. G. (2007). Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 98, 29-43.
4. Kleine-Budde, K., Muller, R., Kawohl, W., Bramesfeld, A., Moock, J. & Rossler, W. (2013). The cost of depression - a cost analysis from a large database. *J Affect Disord*, 147, 137-43.
5. Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Patten, S. B., Vos, T. & Whiteford, H. A. (2013b). The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*, 8, e69637.
6. Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., et al. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163-96.
7. Murray, C. J. & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498-504.

8. Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Frasure-Smith, N., Freedland, K. E., Jaffe, A. S., Leifheit-Limson, E. C., Sheps, D. S., Vaccarino, V. & Wulsin, L. (2014). Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations - A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 129, 1-20.
9. Parker, G. & Brotchie, H. (2009). [Major depression invites major concerns]. *Rev Bras Psiquiatr*, 31 Suppl 1, S3-6.
10. Van Os, J., Delespaul, P., Wigman, J., Myin-Germeys, I. & Wichers, M. (2013). Psychiatry beyond labels: introducing contextual precision diagnosis across stages of psychopathology. *Psychol Med*, 43, 1563-7.
11. Spitzer, R. L. (2001). Values and assumptions in the development of DSM-III and DSM-III-R: an insider's perspective and a belated response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On values in recent American psychiatric classification". *J Nerv Ment Dis*, 189, 351-9.
12. Malhi, G. S. (2013). DSM-5: ordering disorder? *Aust NZ J Psychiatry*, 47, 7-9.
13. Frances, A. (2013). The past, present and future of psychiatric diagnosis. *World Psychiatry*, 12, 111-2.
14. Paris, J. (2013). Why is psychiatry prone to fads? *Can J Psychiatry*, 58, 560-5.
15. Rettew, D. C., Lynch, A. D., Achenbach, T. M., Dumenci, L. & Ivanova, M. Y. (2009). Meta-analyses of agreement between diagnoses made from clinical evaluations and standardized diagnostic interviews. *Int J Methods Psychiatr Res*, 18, 169-84.
16. Van Praag, H. M. (2000). Nosologomania: a disorder of psychiatry. *World J Biol Psychiatry*, 1, 151-8.
17. Parker, G. (2007a). Is depression overdiagnosed? Yes. *BMJ*, 335, 328.

18. Ghaemi, S. N. (2013). Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future. *Psychiatry Investig*, 10, 218-224.
19. Malhi, G. S., Parker, G. B. & Greenwood, J. (2005). Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 94-105.
20. Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R. J., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D., Stamp, A. S., Bajs, M., Placentino, A., Barreto, M., McGuffin, P. & Aitchison, K. J. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*, 38, 289-300.
21. Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J. & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5, e45.
22. Fournier, J. C., Derubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C. & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, 47-53.
23. Salum, G. A., Manfro, G. G. & Fleck, M. P. (2011). What is Not "Effective" in Mild to Moderate Depression: Antidepressants or the Hamilton Rating Scale for Depression? *CNS Spectr*.
24. Rush, A. J., Warden, D., Wisniewski, S. R., Fava, M., Trivedi, M. H., Gaynes, B. N. & Nierenberg, A. A. (2009). STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*, 23, 627-47.
25. Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry*, 157, 1195-203.

26. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P. & Eyers, K. (1994). Defining melancholia: properties of a refined sign-based measure. *Br J Psychiatry*, 164, 316-26.
27. Parker, G. (2007b). Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 21-30.
28. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P. & Wilhelm, K. (1995a). Sub-typing depression, III. Development of a clinical algorithm for melancholia and comparison with other diagnostic measures. *Psychol Med*, 25, 833-40.
29. Hickie, I., Mason, C., Parker, G. & Brodaty, H. (1996). Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry*, 169, 68-74.
30. Parker, G., Mitchell, P., Wilhelm, K., Menkes, D., Snowdon, J., Schweitzer, I., Grounds, D., Skerritt, P., Roy, K. & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Are the newer antidepressant drugs as effective as established physical treatments? Results from an Australasian clinical panel review. *Aust N Z J Psychiatry*, 33, 874-81.
31. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Roussos, J., Wilhelm, K., Mitchell, P., Austin, M. P., Hickie, I., Gladstone, G. & Eyers, K. (1998a). Non-melancholic depression: the contribution of personality, anxiety and life events to subclassification. *Psychol Med*, 28, 1209-19.
32. Parker, G., Roussos, J., Austin, M. P., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K. & Mitchell, P. (1998b). Disordered personality style: higher rates in non-melancholic compared to melancholic depression. *J Affect Disord*, 47, 131-40.
33. Parker, G., Gladstone, G., Wilhelm, K., Hickie, I., Mitchell, P., Hadzi-Pavlovic, D., Austin, M. P. & Eyers, K. (1998c). An aetiological model of non-melancholic depression: study design and validity of the measures. *Aust N Z J Psychiatry*, 32, 104-11.

34. Parker, G. B. & Crawford, J. (2007). A spectrum model for depressive conditions: extrapolation of the atypical depression prototype. *J Affect Disord*, 103, 155-63.
35. Schultz, D. P. & Schultz, S. E. (2011). *Teorias da Personalidade*, Cengage Learning.
36. Pervin, L. A. & John, O. P. (2004). *Personalidade: teoria e pesquisa [Personality: Theory and research]*, Porto Alegre, Artmed.
37. Stone, N. H. (2005). Historical Aspects of Mood Disorders. In: Stein, D. J., Kupfer, D. J., Schatzberg, A. F. & American Psychiatric Publishing. (eds.) *The American Psychiatric Publishing textbook of mood disorders*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
38. Berrios, G. E. (2012). Melancolia e depressão durante o século XIX: uma história conceitual. *Rev Latinoam Psicopat Fund* 15, 590-608.
39. Hall, C. S., Lindzey, G. & Campbell, B. (2000). *Teorias da Personalidade*. , Porto Alegre, Artes Médicas Sul.
40. Spanemberg, L. & Juruena, M. F. (2004). Distimia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 26, 300-311.
41. Kraepelin, E. (2006). *A Loucura Maníaco-depressiva*, Liboa, Climepsi Editores.
42. Allport, G. W. & Odber, H. S. (1936). Trait-Names: A Psycho-Lexical Study. *Psychological Monographs*, 47, 171.
43. Orsini, M. R. C. A. (2006). *Estabilidade de traços de personalidade e suas relações com mudanças na severidade da depressão* PhD, Universidade de Brasília.
44. Norman, W. T. (1963). Toward an adequate taxonomy of personality attributes: replicated factors structure in peer nomination personality ratings. *J Abnorm Soc Psychol*, 66, 574-83.

45. Silva, R. S., Schlottfeldt, C. G., Rozenberg, M. P., Santos, M. T. & Lelé, A. J. (2007). Replicabilidade do Modelo dos Cinco Grandes Fatores em medidas da personalidade. *Mosaico: Estudos em Psicologia*, 1, 37-49.
46. Hutz, C. S., Nunes, C. H., Silveira, A. D., Serra, J., Anton, M. & Wieczorek, L. S. (1998). O desenvolvimento de marcadores para a avaliação da personalidade no modelo dos cinco grandes fatores. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 11, 395-411.
47. McCrae, R. R. & Costa, P. T., Jr. (1997). Personality trait structure as a human universal. *Am Psychol*, 52, 509-16.
48. Skodol, A. E. (2012). Personality disorders in DSM-5. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 317-44.
49. Widiger, T. A. & Costa, P. T., Jr. (2012). Integrating normal and abnormal personality structure: the Five-Factor Model. *J Pers*, 80, 1471-506.
50. Widiger, T. A. & Mullins-Sweatt, S. N. (2009). Five-factor model of personality disorder: a proposal for DSM-V. *Annu Rev Clin Psychol*, 5, 197-220.
51. Gotlib, I. H. & Hammen, C. L. (2009). *Handbook of depression*, New York, Guilford Press.
52. Widiger, T. A. (2011). Personality and psychopathology. *World Psychiatry*, 10, 103-6.
53. Millon, T. (2011). Further thoughts on the relation of personality and psychopathology. *World Psychiatry*, 10, 107-8.
54. Bagby, R. M., Psych, C., Quilty, L. C. & Ryder, A. C. (2008). Personality and depression. *Can J Psychiatry*, 53, 14-25.
55. Costa, P. T., Jr. & McCrae, R. R. (1995). Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. *J Pers Assess*, 64, 21-50.

56. Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B. & Schutte, N. S. (2005). The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *J Psychopathol Behav Ass*, 27, 101-114.
57. Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F. & Watson, D. (2010). Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 136, 768-821.
58. Boyce, P., Parker, G., Barnett, B., Cooney, M. & Smith, F. (1991). Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry*, 159, 106-14.
59. Koorevaar, A. M., Comijs, H. C., Dhondt, A. D., Van Marwijk, H. W., Van Der Mast, R. C., Naarding, P., Oude Voshaar, R. C. & Stek, M. L. (2013). Big Five personality and depression diagnosis, severity and age of onset in older adults. *J Affect Disord*, 151, 178-85.
60. Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O. & Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1113-20.
61. Caspi, A., Roberts, B. W. & Shiner, R. L. (2005). Personality development: stability and change. *Annu Rev Psychol*, 56, 453-84.
62. McCrae, R. R. & Costa, P. T. (1989). More reasons to adopt the Five-Factor Model. *Am Psychol*, 44, 451-452.
63. Parker, G., Manicavasagar, V., Crawford, J., Tully, L. & Gladstone, G. (2006). Assessing personality traits associated with depression: the utility of a tiered model. *Psychol Med*, 36, 1131-9.
64. Samuel, D. B., Simms, L. J., Clark, L. A., Livesley, W. J. & Widiger, T. A. (2010). An item response theory integration of normal and abnormal personality scales. *Personal Disord*, 1, 5-21.

65. Rottman, B. M., Ahn, W. K., Sanislow, C. A. & Kim, N. S. (2009). Can clinicians recognize DSM-IV personality disorders from five-factor model descriptions of patient cases? *Am J Psychiatry*, 166, 427-33.
66. Parker, G., Malhi, G., Mitchell, P., Wilhelm, K., Austin, M. P., Crawford, J. & Hadzi-Pavlovic, D. (2005). Progressing a spectrum model for defining non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 139-43.
67. Kendell, R. E., Cooper, J. E., Gourlay, A. J., Copeland, J. R., Sharpe, L. & Gurland, B. J. (1971). Diagnostic criteria of American and British psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*, 25, 123-30.
68. Rosenhan, D. L. (1973). On being sane in insane places. *Science*, 179, 250-8.
69. Akiskal, H. S. & Mckinney, W. T., Jr. (1973). Depressive disorders: toward a unified hypothesis. *Science*, 182, 20-9.
70. Roth, M. (2001). Unitary or binary nature of classification of depressive illness and its implications for the scope of manic depressive disorder. *J Affect Disord*, 64, 1-18.
71. Parker, G., Paterson, A., Mccraw, S., Friend, P. & Hong, M. (2013). Do practitioners managing mood disorders work to a sub-typing or a 'one size fits all' model? *Australas Psychiatry*, 21, 17-21.
72. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Boyce, P., Wilhelm, K., Brodaty, H., Mitchell, P., Hickie, I. & Eyers, K. (1990). Classifying depression by mental state signs. *Br J Psychiatry*, 157, 55-65.
73. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Hickie, I., Boyce, P. & Eyers, K. (1995b). Sub-typing depression, I. Is psychomotor disturbance necessary and sufficient to the definition of melancholia? *Psychol Med*, 25, 815-23.

74. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Hickie, I. & Eyers, K. (1993). Psychomotor disturbance in depression: defining the constructs. *J Affect Disord*, 27, 255-65.
75. Black Dog Institute. (1996). *The CORE Assessment of Psychomotor Change: User's Guide Rating Guidelines and Items* [Online]. Sydney: Black Dog Institute. Available: <http://www.blackdoginstitute.org.au>.
76. Parker, G. & Hadzi-Pavlovic, D. (1993). Prediction of response to antidepressant medication by a sign-based index of melancholia. *Aust N Z J Psychiatry*, 27, 56-61.
77. Caldieraro, M. A., Baeza, F. L., Pinheiro, D. O., Ribeiro, M. R., Parker, G. & Fleck, M. P. (2013). Prevalence of psychotic symptoms in those with melancholic and nonmelancholic depression. *J Nerv Ment Dis*, 201, 855-9.
78. Parker, G., Fink, M., Shorter, E., Taylor, M. A., Akiskal, H., Berrios, G., Bolwig, T., Brown, W. A., Carroll, B., Healy, D., Klein, D. F., Koukopoulos, A., Michels, R., Paris, J., Rubin, R. T., Spitzer, R. & Swartz, C. (2010). Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*, 167, 745-7.
79. Conference (2007). Melancholia: Beyond DSM, Beyond Neurotransmitters. Proceedings of a conference, May 2006, Copenhagen, Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 4-183.
80. Joyce, P. R., Mulder, R. T., Luty, S. E., Mckenzie, J. M., Sullivan, P. F., Abbott, R. M. & Stevens, I. F. (2002). Melancholia: definitions, risk factors, personality, neuroendocrine markers and differential antidepressant response. *Aust N Z J Psychiatry*, 36, 376-83.
81. Mitchell, P. (1996). Validity of the CORE: I. A neuroendocrinological strategy. In: Parker, G. & Hadzi-Pavlovic, D. (eds.) *Melancholia: a disorder of movement and mood*. New York: Cambridge University Press.

82. Karlovic, D., Serretti, A., Vrkic, N., Martinac, M. & Marcinko, D. (2012). Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res*, 198, 74-80.
83. Maes, M., Scharpe, S., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Suy, E., Calabrese, J. & Cosyns, P. (1993). Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*, 49, 11-27.
84. Marques-Deak, A. H., Neto, F. L., Dominguez, W. V., Solis, A. C., Kurcgant, D., Sato, F., Ross, J. M. & Prado, E. B. (2007). Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 41, 152-9.
85. Huang, T. L. & Lee, C. T. (2007). T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61, 415-20.
86. Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M. & Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251, 90-7.
87. Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., De Jonge, P., Beekman, A. T. & Penninx, B. W. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*, 18, 692-9.
88. Bus, B. A., Molendijk, M. L., Penninx, B. W., Buitelaar, J. K., Prickaerts, J., Elzinga, B. M. & Voshaar, R. C. (2013). Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. *World J Biol Psychiatry*.
89. Patas, K., Penninx, B. W., Bus, B. A., Vogelzangs, N., Molendijk, M. L., Elzinga, B. M., Bosker, F. J. & Oude Voshaar, R. C. (2014). Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-

- 6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain Behav Immun*, 36, 71-9.
90. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M. & Ringel, K. (2012). Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36, 169-75.
91. Magalhaes, P. V., Jansen, K., Pinheiro, R. T., Colpo, G. D., Da Motta, L. L., Klamt, F., Da Silva, R. A. & Kapczinski, F. (2012). Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15, 1043-50.
92. Parker, G. & Roy, K. (2002). Examining the utility of a temperament model for modelling non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 54-61.
93. Parker, G. (2003). Modern diagnostic concepts of the affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 24-8.
94. Parker, G., Roy, K., Mitchell, P., Wilhelm, K., Malhi, G. & Hadzi-Pavlovic, D. (2002). Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry*, 159, 1470-9.
95. Whiffen, V. E., Parker, G. B., Wilhelm, K., Mitchell, P. B. & Malhi, G. (2003). Parental care and personality in melancholic and nonmelancholic depression. *J Nerv Ment Dis*, 191, 358-64.
96. Black Dog Institute website. (2013). *Temperament & Personality(T&P) Questionnaire Information* [Online]. Sydney: Black Dog Institute website. Available:
<http://www.blackdoginstitute.org.au/public/research/researchtools.cfm>
[Accessed November, 15 2013].
97. Kraemer, H. C., Shrout, P. E. & Rubio-Stipe, M. (2007). Developing the diagnostic and statistical manual V: what will "statistical" mean in DSM-V? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 42, 259-67.

98. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Arlington, VA, American Psychiatric Publishing.
99. Insel, T. (2013). Transforming Diagnosis. *Director's Blog - National Institute of Mental Health* [Online]. Available: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml> [Accessed June 30, 2013].
100. Cuthbert, B. N. & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*, 11, 126.
101. Casarotti, H. L. (2013). The “mental feature” in mental illness: difficulties that this reality poses for diagnosis and classification. *Trends Psychiatry Psychother*, 35, 87-98.
102. Ghaemi, S. N. (2009). *A Clinician's Guide to Statistics and Epidemiology in Mental Health - Measuring Truth and Uncertainty*, Cambridge, Cambridge University Press.
103. Parker, G. (2011). Classifying clinical depression: an operational proposal. *Acta Psychiatr Scand*, 123, 314-6.
104. Vrieze, E., Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Hermans, D., Pizzagalli, D. A., Sienaert, P., Hompes, T., De Boer, P., Schmidt, M. & Claes, S. (2014). Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord*, 155, 35-41.
105. Uher, R., Perlis, R. H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K. J., Farmer, A. & McGuffin, P. (2012). Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med*, 42, 967-80.

106. Spinhoven, P., De Rooij, M., Heiser, W., Smit, J. H. & Penninx, B. W. (2012). Personality and changes in comorbidity patterns among anxiety and depressive disorders. *J Abnorm Psychol*, 121, 874-84.
107. Church, A. T. (2001). Personality measurement in cross-cultural perspective. *J Pers*, 69, 979-1006.

5. JUSTIFICATIVA

Dada a importância da depressão e a relevância clínica de uma definição mais precisa do construto, trabalhos que visam replicar modelos com potencial heurístico e avançar no estudo de sua heterogeneidade são fundamentais. Dessa forma, esse trabalho se justifica na medida que propõe a replicação de hipóteses de pesquisa ainda carentes de validação em nosso meio, além de propor um necessário aprofundamento do modelo estudado, testando novos validadores clínicos e biológicos.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pacientes e controles participantes desse estudo concordaram em participar do mesmo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão dos mesmos na coleta de dados.

A todos os pacientes foi assegurado que a participação ou não no estudo não estava vinculada a nenhuma mudança na assistência dos mesmos no Programa de Transtornos de Humor (PROTHUM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Projeto número 09/176).

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo Geral

Esta tese apresenta dois objetivos gerais. O primeiro objetivo é viabilizar o uso de um instrumento de avaliação de personalidade em pacientes deprimidos e replicar sua aplicabilidade em nosso meio. O segundo é avançar no estudo da heterogeneidade da depressão propondo validadores clínicos e biológicos em relação a suas possíveis dimensões e categorias. Na Figura 1 são apresentados os objetivos gerais e específicos em forma ilustrada.

7.2. Objetivos específicos:

7.2.1. Instrumento de avaliação da personalidade em pacientes deprimidos

a. Artigo 1*: Descrever o processo de tradução adaptação transcultural do *Temperament and Personality Questionnaire* (T&P) para o português brasileiro utilizando a metodologia do *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR);

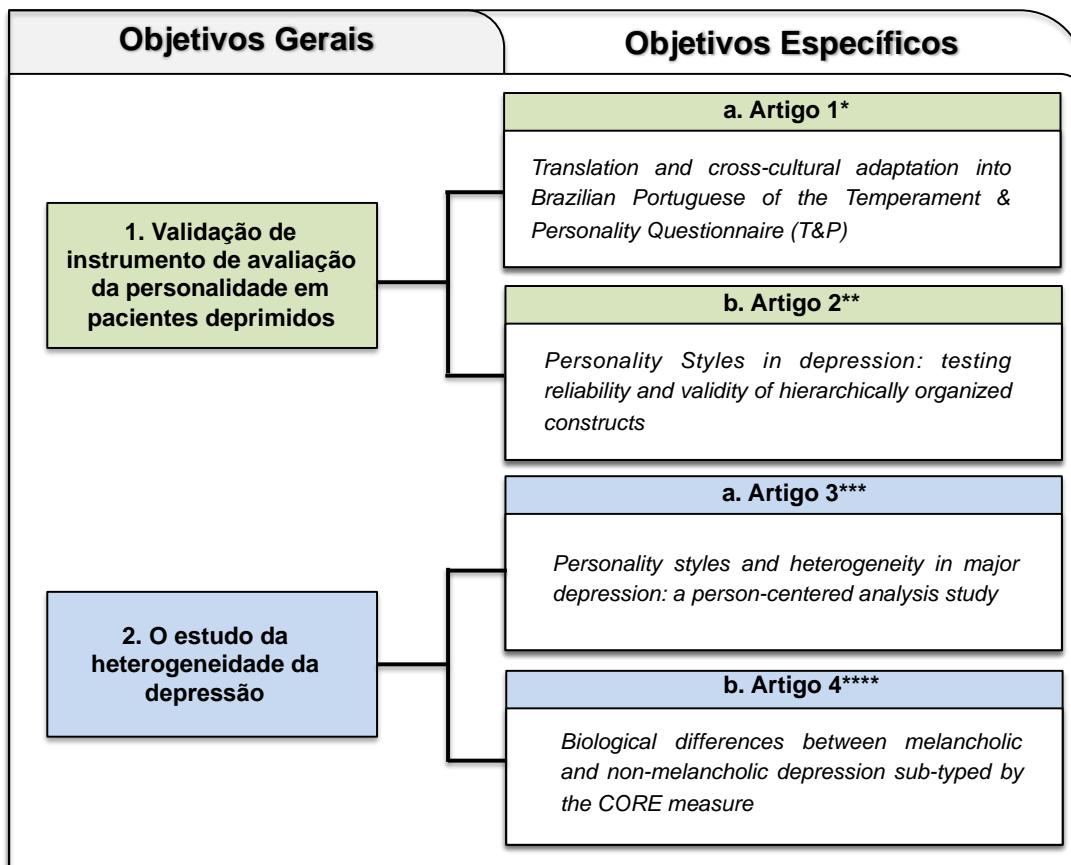
b. Artigo 2**: Testar a validade e a confiabilidade da versão traduzida e adaptada do T&P em uma amostra de pacientes deprimidos;

7.2.2. O estudo da heterogeneidade da depressão

a. Artigo 3***: Estudar a heterogeneidade da depressão através de suas dimensões sintomatológicas em relação a personalidade utilizando conceitos de construtos latentes;

b. Artigo 4****: Estudar diferenças biológicas em subtipos depressivos melancólico e não-melancólico classificados por uma medida de avaliação da alteração observável da psicomotricidade.

Figura 1: Objetivos gerais da tese e objetivos específicos em forma de artigos.



Notas: *Artigo aceito para publicação na *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* (ainda sem Fator de Impacto – FI; em revisão); **Artigo publicado na *Personality and Individual Differences* (FI: 1.86); ***Artigo ainda não-submetido; ****Artigo aceito para publicação na *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (FI: 2.15).

**8.1. Artigo 1: Translation and cross-cultural adaptation of the
Temperament & Personality Questionnaire into Brazilian Portuguese**

Status: Aceito para publicação na ***Trends in Psychiatry and Psychotherapy***
(2014).

Brief Communication

Translation and cross-cultural adaptation of the Temperament & Personality Questionnaire into Brazilian Portuguese

Tradução e adaptação cultural para o português brasileiro do Temperament and Personality Questionnaire

Título abreviado: Translation and adaptation of T&P - Spanemberg et al.

Lucas Spanemberg,^{1,2} Gordon Parker,³ Marco Antonio Caldieraro,¹ Edgar Arrua Vares,¹ Fernanda Costa,¹ Manuela Martins Costa,¹ Marcelo Pio Fleck¹

¹ Mood Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Department of Psychiatry, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil. ³ School of Psychiatry, University of New South Wales and Black Dog Institute, Sydney, Australia.

Financial support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Submitted Feb 02 2014, accepted for publication Jun 04 2014.

Conflicts of interest: Gordon Parker has received honoraria from Astra Zeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer and Servier. No other conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Suggested citation: Spanemberg L, Parker G, Caldieraro MA, Vares EA, Costa F, Costa MM, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Temperament & Personality Questionnaire into Brazilian Portuguese. Trends Psychiatry Psychother. 2014;00(0):000-000. <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2014-1007>

Abstract

Introduction: The Temperament & Personality Questionnaire (T&P) is a self-report instrument designed to evaluate personality styles overrepresented in patients with depression. This report briefly describes the translation and adaptation of the T&P into Brazilian Portuguese.

Methods: The procedures, which included 10 steps, followed guidelines for the adaptation of self-report instruments defined by the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Task Force for Translation and Cultural Adaptation.

Results: The author of the original T&P questionnaire authorized and participated in the translation conducted by the authors and independent native speakers. Evaluation of the translated questionnaire indicated that only minor adjustments were required in the Portuguese version.

Conclusions: The Brazilian version of T&P, translated and adapted following a rigid standardized process, is available for use free of charge and may be especially useful in pursuing links between personality styles and depressive conditions.

Keywords: Translation, personality, depressive disorder, self-report questionnaire.

Resumo

Introdução: O Temperament & Personality Questionnaire (T&P) é um instrumento de autorrelato criado para avaliar quais estilos de personalidade têm maior representação em pacientes com depressão. Este trabalho descreve brevemente o processo de tradução e adaptação do T&P para o português brasileiro.

Métodos: A tradução e a adaptação cultural se desenvolveram em 10 passos e seguiram as diretrizes para adaptação de instrumentos de autorrelato definidas por força-tarefa do ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research).

Resultados: O autor do questionário T&P original autorizou e participou da tradução feita pelos autores e por falantes nativos independentes. A avaliação do questionário traduzido mostrou que apenas pequenos ajustes foram necessários na versão em português.

Conclusões: A versão brasileira do questionário T&P, traduzido e adaptado seguindo um rígido processo padronizado, está disponível gratuitamente e pode ser de grande utilidade na pesquisa sobre as relações entre estilos de personalidade e quadros depressivos.

Descritores: Tradução, personalidade, transtornos depressivos, questionário de autorrelato.

Introduction

Personality and psychopathology have been variably associated along history.¹ Their interactions may exist in different forms and may be associated with a model of vulnerability, as certain disordered personality traits may predispose to psychopathology (e.g., clinical depression).²

Various personality models and structures have been described, and current models suggest that personality is hierarchically organized, with broad higher-order (molar) traits that subdivide into specific lower-order (facet) traits.³ The Five Factor Model (FFM), the most widely accepted model of normal personality,⁴ has been used extensively in studies of depression, but it is weighted to molar constructs and, therefore, has some limitations.^{5,6} As most personality dimensions show some level of interdependence, a hierarchical model that includes molar constructs and their constituent facets may overcome those limitations to some degree. Furthermore, the FFM is limited in that it does not assess some personality styles relevant to a predisposition to depressive disorders, such as rejection sensitivity, a central feature of atypical depression.⁷

Parker et al.⁷ suggested that some forms of non-melancholic depression are a consequence of predisposing personality styles and undertook several studies to define and refine such candidate personality styles.⁶⁻¹¹ Their studies have led to a flexible self-report measure of personality,⁶ the Temperament & Personality Questionnaire (T&P).¹² This tiered instrument is used to evaluate molar constructs and a series of lower-order personality styles overrepresented in individuals with depressive disorders according to a bottom-up approach irrespective of any model of personality. Although its English version has been

used in numerous studies, T&P has been minimally used in other languages.¹³ This report summarizes the process of translation and cultural adaptation (TCA) of the T&P from English into Brazilian Portuguese and briefly describes its final version.

Methods

The Temperament & Personality Questionnaire (T&P)

The T&P is a 109-item self-report questionnaire with 10 subscales, eight for the assessment of personality styles (89 items) and two for disordered personality functioning (10 items for non-cooperativeness and 10 for ineffectiveness). Each item is rated on a 4-point scale (0 = not true at all; 1 = slightly true; 2 = moderately true; and 3 = very true). The T&P is hierarchically organized and scored across two to eight progressively divergent tiers. At the eight-tier level, molar neuroticism and introversion scores are generated, and the eighth tier has all eight personality facets (anxious worrying, personal reserve, perfectionism, irritability, social avoidance, rejection sensitivity, self-criticism and self-focused).

Intermediate tiers are derived from molar tiers. For instance, the personality style anxious worrying/sensitivity to other at the fifth tier splits into 'anxious worrying' and 'rejection sensitivity' at the sixth tier, with both lower-order dimensions of the higher-order molar neuroticism construct. The T&P is available for use free of charge and can be completed in a pen-and-paper format or online in the Black Dog Institute Website (www.blackdoginstitute.org.au). The psychometric properties of the original English version of T&P were tested in Australian samples and results revealed

high internal consistency across its eight subscales (Cronbach's α coefficients ranging from 0.62 to 0.91) and high test-retest reliability (intra-class correlation ranging from 0.72 to 0.93). The questionnaire had minimal sensitivity to mood state effects and concurrent validity against clinically judged construct scores.⁶

The authors of this study developed a Portuguese version of the T&P, as described here, and evaluated its psychometric properties, described in another manuscript.¹⁴

Procedures

The procedures for translation and adaptation of the T&P followed guidelines for adapting self-report instruments issued by the Task Force for Translation and Cultural Adaptation of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).¹⁵ These guidelines are widely used for translation and adaptation of self-report instruments in various health areas. A detailed discussion of this method was published by our research group in a study for the translation and adaptation of the Measure of Parental Style (MOPS).¹⁶

Briefly, the translation process had 10 steps¹⁵:

- 1) Preparation: initial work, before the translation process;
- 2) Forward translation: first translation into the target language;
- 3) Reconciliation: building a single version merging more than one forward translation;
- 4) Back translation: translation of the reconciliation version back into the original language;

- 5) Back translation review: comparison of back-translated versions with the original to investigate discrepancies;
- 6) Harmonization: comparison of back translation versions with each other and the original instrument to harmonize discrepancies between the reviewed version of the back translation and the original instrument;
- 7) Cognitive debriefing: application of the instrument to a small number of patients with depression to check understandability, interpretation and cultural relevance of the translation;
- 8) Review of cognitive debriefing results and finalization;
- 9) Proof reading; and
- 10) Final report.

The translation of T&P started after the author of the original instrument (GP) had been contacted and granted authorization (preparation phase). The first (forward) translations were made by four native speakers of the target language, in two pairs, producing two independent translations. The reconciliation version was produced by a native speaker of the target language not involved in the forward translations.

The back translation was performed by an independent translator, not linked to the project, and who did not know the original instrument or the first translations. The revision of the back translation was performed by the author of the original T&P (GP).

Five patients with depression were recruited for the cognitive debriefing at de Mood Disorders Program, an outpatient service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in southern Brazil. The investigation was approved by the

medical ethics committee of HCPA, and all participants provided written informed consent.

Results

Table 1 summarizes the results of the two initial translations, conciliation, back translation and final version. The author's comments suggested adjustments to only eleven items (items 5, 14, 15, 20, 32, 76, 80, 88, 102, 108 and 109) of the questionnaire, and changes and adjustments were accepted by the Brazilian research group.

Table 1 - Original version, translation, reconciliation, back translation and final version of the Temperament & Personality Questionnaire (brief format)

Original	Translation 1	Translation 2	Reconciliation	Back translation	Final
() Not true at all	() Não verdadeiro de qualquer modo	() Totalmente falso	() Completamente não-verdadeiro	() False	() Falso
() Slightly true	() Pouco verdadeiro	() Um pouco verdadeiro	() Pouco verdadeiro	() Somewhat true	() Pouco verdadeiro
() Moderately true	() Moderadamente verdadeiro	() Moderadamente verdadeiro	() Moderadamente verdadeiro	() Slightly true	() Moderadamente verdadeiro
() Very true	() Muito verdadeiro	() Completamente verdadeiro	() Muito verdadeiro	() Very true	() Muito verdadeiro
1. I have more good qualities than bad ones.	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos.	Eu tenho mais qualidades boas do que ruins.	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos.	1. I have more good qualities than bad ones.	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos.
2. I am usually the "energiser" at parties.	2. Eu geralmente sou o "energizador" em festas.	Eu costumo ser o "animador" nas festas.	2. Eu costumo ser o "animador" nas festas.	2. I am usually the "driver of fun times" at parties.	2. Eu costumo ser o(a) "animador(a)" nas festas.
3. Friends see me as cooperative and agreeable.	3. Amigos me veem como cooperativo e agradável.	Os amigos me veem como cooperativo e agradável.	3. Os amigos me veem como cooperativo e agradável.	3. My friends see me as cooperative and agreeable.	3. Os amigos me veem como cooperativo(a) e agradável.
4. I always like to do my best.	4. Eu sempre gosto de fazer o meu melhor.	Eu gosto de fazer sempre o meu melhor.	4. Eu gosto de fazer sempre o meu melhor.	4. I always like to do my best.	4. Eu gosto de fazer sempre o meu melhor.
5. I am generally described as a nice person.	5. Eu geralmente sou descrito como uma pessoa amável.	Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal.	5. Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal.	5. I am generally described as a nice (fun) person to be around.	5. Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal.
6. I am tense and nervy.	6. Eu sou tenso e nervoso.	Eu sou tenso e nervoso.	6. Eu sou tenso e nervoso.	6. I am tense and nervous.	6. Eu sou tenso(a) e nervoso(a).
7. I am very snappy when I'm stressed.	7. Eu sou muito mordaz quando estou estressado.	Eu fico muito irritado quando estou estressado.	7. Eu sou muito ríspido (grosseiro) quando estou estressado.	7. I am quick to give a sharp answer when under stress.	7. Eu sou muito ríspido(a) ("respondão") quando estou estressado(a).
8. I am very uneasy about opening up to other people.	8. Eu sou muito receoso sobre me abrir para outras pessoas.	Eu fico apreensivo em me abrir com as outras pessoas.	8. Eu sou muito receoso (constrangido) sobre me abrir para outras pessoas.	8. I don't feel comfortable (am uneasy) about opening up with other people.	8. Eu não me sinto à vontade (constrangido/a) para me abrir com outras pessoas.
*	*	*	*	*	*
Thank you for completing this questionnaire.	Obrigado por completar esse questionário.	Obrigado por responder este questionário.	Obrigado por completar esse questionário.	Thank you for completing this questionnaire.	Obrigado por completar este questionário.

* The complete table with the 109 items is available from the authors upon request.

After revision of the back translation, the Brazilian version of the T&P was applied to five outpatients with depression whose native language was Portuguese. For each item, the patients were asked what they understood and whether they had any difficulties or suggestions (cognitive debriefing). This step produced minor adaptations that were incorporated into the final version, along with syntax and spelling revisions. For example, in item 39 (I like lots of social stimulation) the word *contato* (contact in English) was placed in brackets to reinforce the meaning of the original sentence in English. We did not perform any harmonization, as there are no versions of the T&P in other languages to compare with our back translation.

Discussion

This study briefly described the translation and cross-cultural adaptation of T&P into Brazilian Portuguese using the method prescribed by the TCA task force.¹⁵ To our knowledge, this is the first translation of T&P. The translation followed a standardized process and required minor adaptations.

This version of the T&P has already been used in Brazil in studies already published.¹³ In clinical settings, the T&P has advantages over other personality measures, as it assesses personality styles specifically overrepresented in patients with clinical depression and follows a bottom-up approach.⁷ Because of this structure, at the fourth tier each of its four personality styles is consistent with the big four factors of the dominant FFM of personality: anxious worrying/sensitivity to others in T&P is equivalent to neuroticism in FFM; irritability, to disagreeableness; perfectionism, to conscientiousness; and personal/social reserve, to introversion.⁶ Therefore,

construct validity has been suggested for its original English version.

Another potential advantage is its flexible format of eight tiers, which allows for broad investigations that range from molar factors at its second tier to more fine-grained analyses examining up to eight factors at its eighth tier. It may be used in studies to investigate the association between personality and depression (e.g., risk of onset and response to treatment) as well as to examine specificity to non-melancholic depressive subtypes, such as atypical depression.¹⁷

In summary, the Brazilian version of the T&P was translated and adapted following rigid standardized international guidelines and is already available for use, although its validation is ongoing. Future adaptations to other languages should use the same process and be compared with our back translation. We believe that this versatile instrument may be especially useful to investigate the association between personality styles and depressive conditions.

Acknowledgement

Lucas Spanemberg receives a PhD scholarship from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Gordon Parker is funded by a grant from the National Health and Medical Research Council (NHMRC) (program no. 1037196). This work was partially supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre - FIPE/HCPA (Project 09-176).

References

1. Widiger TA. Personality and psychopathology. *World Psychiatry*. 2011;10:103-06.
2. Bagby RM, Psych C, Quilty LC, Ryder AC. Personality and depression. *Can J Psychiatry*. 2008;53:14-25.
3. Livesley WJ, Jang KL, Vernon PA. Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:941-8.
4. McCrae RR, Costa PT. More reasons to adopt the Five-Factor Model. *Am Psychol*. 1989;44:451-2.
5. Samuel DB, Simms LJ, Clark LA, Livesley WJ, Widiger TA. An item response theory integration of normal and abnormal personality scales. *Personal Disord*. 2010;1:5-21.
6. Parker G, Manicavasagar V, Crawford J, Tully L, Gladstone G. Assessing personality traits associated with depression: the utility of a tiered model. *Psychol Med*. 2006;36:1131-9. Epub 2006 May 2.
7. Parker GB, Crawford J. A spectrum model for depressive conditions: extrapolation of the atypical depression prototype. *J Affect Disord*. 2007;103:155-63. Epub 2007 Feb 16.
8. Parker G, Malhi G, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Crawford J, et al. Progressing a spectrum model for defining non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:139-43.

9. Parker G, Roy K. Examining the utility of a temperament model for modelling non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:54-61.
10. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Roussos J, Wilhelm K, Mitchell P, Austin MP, et al. Non-melancholic depression: the contribution of personality, anxiety and life events to subclassification. *Psychol Med.* 1998;28:1209-19.
11. Boyce P, Parker G, Barnett B, Cooney M, Smith F. Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry.* 1991;159:106-14.
12. Black Dog Institute [Internet]. Temperament & Personality (T&P) Questionnaire.
<http://www.blackdoginstitute.org.au/public/research/researchtools.cfm>. Accessed 2013 nov 15.
13. Caldieraro MA, Baeza FL, Pinheiro DO, Ribeiro MR, Parker G, Fleck MP. Clinical differences between melancholic and nonmelancholic depression as defined by the CORE system. *Compr Psychiatry.* 2013;54:11-5. Epub 2012 Jul 6.
14. Spanemberg L, Salum GA, Caldieraro MA, Vares EA, Tiecher RD, Rocha NS, et al. Personality styles in depression: testing reliability and validity of hierarchically structured constructs. *Pers Individ Dif.* 2014; 70:72-79.
15. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. 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. 2005;8:94-104.
16. Baeza FLC, Caldieraro MAK, Pinheiro DO, Fleck MP. 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. 2010;32:159-63.
 17. Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. Am J Psychiatry. 2002;159:1470-9.

Correspondence:

Lucas Spanemberg
Hospital São Lucas da PUCRS
Psychiatric Unit, 6º Andar Sul
Av. Ipiranga, 6690, Jardim Botânico
90610-000 - Porto Alegre, RS - Brazil
Tel.: +55 (51) 3320.3041
E-mail: lspanemberg@yahoo.com.br

8.2. Artigo 2: Personality Styles in depression: testing reliability and validity of hierarchically organized constructs

Status: Publicado na *Personality and Individual Differences*. 2014; 70:72-79.

**Title: Personality Styles in depression: testing reliability and validity of
hierarchically organized constructs
(RT: Personality in Depression)**

Authors:

Lucas Spanemberg^{1,2 *}

Giovanni Abrahão Salum¹

Marco Antonio Knob Caldieraro¹

Edgar Arrua Vares¹

Ricardo Dahmer Tiecher¹

Neusa Sica da Rocha¹

Gordon Parker³,

Marcelo Pio Fleck^{1,4}.

1. Psychiatry Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90035-003, Brazil.

2. Psychiatry Department, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90610-000, Brazil.

3. School of Psychiatry, University of New South Wales, and Black Dog Institute, Sydney, NSW 2031, Australia.

4. Neuromodulation Research Clinic, Douglas Mental Health University Institute, Montréal, H4H 1R3, Canada

Abstract: 198 words

Main text: 4060

References: 33

* Corresponding author: Psychiatric Unit, 6º andar sul, Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS – 90610-000, Brazil.

Phone: (55) 51 - 33203041

E-mail address: lspanemberg@yahoo.com.br (L. Spanemberg).

Abstract

The Temperament and Personality Questionnaire (T&P) is a flexible tool for assessing personality styles in depression. To investigate its reliability and validity, a sample of 399 depressed outpatients was investigated. Confirmatory Factor Analysis (CFA) was performed to test seven hierarchically organized models. The validity of the hierarchical structure was assessed using correlations among the observed factor scores for each model. External validation was performed using structural equation models for quality of life (QOL) and severity of depression (DEP). Internal consistency was high for all of seven models. CFA indicated proper goodness fit for models from two to four factors. Correlations among factors from all models overall gave support to the hierarchically organized structure, except for perfectionism not being encompassed by the construct of introversion. Associations among T&P factors and both QOL and DEP showed the expected relationships, with resilient personality styles decreasing quality of life and increasing state depression levels, while disordered personality styles showed the converse associations. The T&P showed high reliability and construct validity for Brazilian depressive patients, replicating and extending the results from original studies. The T&P is a flexible instrument assessing personality in depressive patients and might help to further disentangle its vast heterogeneity.

Highlights

1. Validity and reliability of a bottom up approach for personality styles were extended;
2. At least three independent higher-order personality factors were found;

3. Perfectionism was an independent and protective personality style;
4. The hierarchically organized structure of the T&P was supported.

Key Words:

Personality; depression; validity; reliability; assessment instrument

Introduction

The conceptualization and classification of mood disorders in current diagnostic manuals is still a focus of controversy (Ghaemi, 2013). One issue is how to position mood symptoms in relation to personality characteristics (Widiger, 2011). Options – not mutually exclusive – include independence, interdependence and spectrum cross-sectional models as well as predisposing and independent sequencing models. The development and validation of instruments to assess personality features in subjects experiencing depressive symptoms is of particular importance as their co-occurrence is common and may reflect multiple models.

While early considerations of relationships between personality and mood disorders emphasized Kraepelenian affective temperaments conceptualized in a categorical framework, currently there is a growing interest in considering personality in dimensional terms (Gotlib and Hammen, 2009). In recent years, personality researchers have refined the structure of normal personality traits, culminating in the well-known Five-Factor Model or FFM (Caspi et al., 2005; McCrae and Costa, 1989), and often prioritized the FFM model in examining causes and treatment prediction in those with depressive disorders (Kotov et al., 2010; Kendler et al., 2006; Malouff et al., 2005; Bagby et al., 1996). However, while high levels of the ‘molar’ construct of neuroticism have been consistently associated with depression (Kendler et al., 2006; Kotov et al., 2010), few studies have evaluated its lower order facets, which may provide better prediction of cause, natural history and treatment response (Caspi et al., 2005). More than that, some over-

represented personality styles clinically observed in depressive patients are not sufficiently encompassed by the finite FFM. For instance, while a recent revision encompassing several FFM instruments identified consensual lower-order facets (Naragon-Gainey and Watson, 2014), the personality style “rejection sensitivity”, a distinctive feature of atypical depression, is not encompassed by any dimension or facet of FFM (Parker and Crawford, 2007).

Such considerations led Parker and colleagues to undertake several ‘bottom up’ studies seeking to define personality traits over-represented in patients with clinical depression (Boyce et al., 1991; Parker and Roy, 2002; Parker et al., 2005; Parker et al., 2006). They authors then developed the Temperament and Personality Questionnaire (T&P), a flexible self-report instrument (Black Dog Institute, 2013) with the eight personality styles identified as over-represented in depressed patients being positioned at the ‘lowest’ level of the measure (Parker and Crawford, 2007). Although some of these personality styles, as “self-critical” and “self-focus” are marginally similar to some facets of the FFM in some instruments, they may not be captured by the molar constructs or as a specific style if a more flexible approach as the T&P is not performed. The T&P is hierarchical in that those eight facets are progressively consolidated in ascending tiers before reaching two ‘molar’ personality constructs (i.e. neuroticism and introversion). The questionnaire can be scored at each tier and used flexibly depending on the objective of the research – whether focusing on molar or facet components.

The psychometric proprieties of the standard version of T&P were evaluated in an Australian sample, with high internal consistency, test-retest reliability and minimal sensitivity to mood state effects being demonstrated

(Parker et al., 2006). However, to our knowledge no studies investigating the validity of T&P have been published from any other country. In addition, the factor structure, model-based reliability, item response theory analysis and external validity with a broader construct such as quality of life have not been previously examined.

Our aim was to investigate the reliability and validity of the T&P in a sample from a middle-income country (Brazil). Once the instrument was constructed to investigate personality styles most characteristic of depressed patients, a clinical sample was selected. First, we used confirmatory factor analysis (CFA) to assess model-based internal consistency. Second, CFA was used to test the factor structures of all hierarchically-organized models proposed by Parker (from 2 to 8 factors), including description of item response theory parameters. Third, we investigated the hierarchical structure of the T&P, investigating correlations among observed factor scores. Finally, structural equation models were used to investigate latent correlations between T&P scores with two external validators (quality of life and depression severity). We hypothesized that the original validity and reliability of the T&P will be replicated and extended in a sample from Brazil, including acceptable goodness of fit in CFA, high internal consistency, high correlation among higher/lower order inter-related factors and differential associations among T&P factors with external validators.

Methods

Sample selection

Our sample was selected from the Mood Disorders Program (PROTHUM). PROTHUM is a tertiary outpatient center from a general hospital in southern Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA). Patients that are referred to PROTHUM are generally experiencing severe and treatment-resistant episodes of depression.

All patients from July 2009 to June 2013 (n = 580 patients) with a clinical diagnosis of a unipolar major depressive episode (according to the primary care system) were invited to take part in a research protocol at their first appointment in PROTHUM. Twenty-two patients refused participation. Those who accepted were further evaluated by trained psychiatrists using the Mini International Neuropsychiatric Interview, Brazilian version (MINI-Plus) (Amorim, 2000) and answered self-report questionnaires, including the T&P (Black Dog Institute, 2013). Forty patients did not meet the criteria for major depression according to MINI-Plus, and 20 did not complete the diagnostic interview, mainly for external reasons such as time availability. Thirty two patients were unable to understand (10 patients) or complete (22 patients) the self-report questionnaires. Sixty seven patients had a history of mania or hypomania (bipolar depression) and were excluded. The final sample therefore comprised of 399 unipolar depressive outpatients.

All patients provided written informed consent for study participation. The study was approved the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (project number 09176).

Diagnostic procedures

The diagnostic interview was conducted by three board-certified psychiatrists (LS, EAV and MAC) with at least six months of training with the evaluation instrument (MINI-plus). All psychiatrists had extensive experience in evaluation of depression with at least three years of psychiatric training, and two years in the depressive outpatient unit. The first six months of the protocol evaluation were undertaken jointly by all psychiatrists to improve inter-rater reliability. The MINI-Plus is used worldwide to perform diagnostic assessment, with criteria consistent with DSM-IV, and adequate psychometric properties demonstrated in multicenter studies (Amorim, 2000).

Measurement instruments

Beck Depression Inventory (BDI). Severity of depression was assessed by the BDI (Beck et al., 1961). Its Brazilian version was validated with psychometric properties similar to its original version (Gorenstein and Andrade, 1996), and high internal consistency (0.81 for students and 0.88 for depressed patients). In our sample, we quantified a Cronbach's alpha of 0.83. Additionally, we performed a CFA that found acceptable fit indexes in its unidimensional model, with chi-square (χ^2) = 435.001; the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) = 0.057 (90% CI = 0.050-0.064); the Comparative Fit Index (CFI) = 0.916; and the Tucker-Lewis Index (TLI) = 0.907. This model defined a latent variable 'severity of depression' (DEP) and was used as an external validator of the T&P.

World Health Organization's Quality of Life Instrument - short version (WHOQOL-BREF). The self-report WHOQOL-BREF, Brazilian version (Fleck

et al., 2000), was used as a second external validator. The WHOQOL-BREF is a cross-culturally valid assessment of quality of live (Skevington et al., 2004). Values for Cronbach's alpha were found acceptable for all its dimensions (>0.7). The WHOQOL-BREF Portuguese version was validated, with high internal consistency (Cronbach's alpha from 0.71 to 0.84 for the four domains), high test re-test reliability and satisfactory features of discriminant, criterion and concurrent validity (Fleck et al., 2000). In our sample, the overall Cronbach's alpha was 0.82. We also calculated a higher-order quality of life latent factor (QOL) estimated using a second-order CFA in which the higher order factor accounts for all the variance of the four lower order factors (the four domains of the WHOQOL-BREF). The fit indexes for QOL were: $\chi^2 = 828.336$; RMSEA = 0.067 (90% IC = 0.062-0.073); CFI = 0.860; and TLI = 0.846. Although those indexes are considered rather low, they are comparable to those quantified in other samples evaluating WHOQOL-BREF psychometric properties (Skevington et al., 2004).*

Temperament and Personality Questionnaire (T&P). Patients answered the standard version of the T&P (Black Dog Institute, 2013). This version was translated and cross-culturally adapted into Brazilian Portuguese for the authors (Spanemberg et al., 2014) according to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) recommendations (Wild et al., 2005). The questionnaire comprises 109 self-report items and ten sub-scales at its eighth tier. In addition to the eight sub-scales assessing

* In order to evaluate a possible change using the calculated score of the WHOQOL, we calculated the correlation between the T&P factor scores and both factor and calculated WHOQOL scores. In both cases the correlations were similar, with correlations lightly larger for WHOQOL factor scores. The QOL latent factor was chosen because it is a more reliable measure of the four dimensions of the WHOQOL-Bref than the measure of the overall score of the instrument measured by only two items.

temperament and personality (89 items), two additional sub-scales capture disordered personality function (10 items measuring non-cooperativeness and 10 items quantifying ineffectiveness). Each item on the questionnaire is rated on a 4-point scale (0 = Not true at all; 1 = Slightly true; 2 = Moderately true; and 3 = Very true). The instrument has eight tiers, with tiers ranging from two molar personality dimensions at its second tier (Neuroticism and Introversion; 16 items, eight items per dimension) to eight personality dimensions (Anxious Worrying, Personal Reserve, Perfectionism, Irritability, Social Avoidance, Rejection Sensitivity, Self-criticism and Self-focused; 61 items, seven or eight items per dimension) at its eighth tier. Each intermediate tier presents an additional lower-order personality style from the tier above (e.g., in the third tier, while the dimension of second tier “Neuroticism” appears as “Irritability/Anxious Worrying”, the molar dimension “Introversion” splits into “Personal/Social Reserve” and “Perfectionism”). Despite the T&P being designed to identify personality styles irrespective of any a priori model of normal personality, at its fourth tier each one of its four personality styles is consistent with four factors of the dominant FFM of personality (T&P “Anxious Worrying/Sensitivity to Others” corresponds to the FFM “Neuroticism”; T&P “Irritability” to FFM “Disagreeableness”; T&P “Perfectionism” to FFM “Conscientiousness” and T&P “Personal/Social Reserve” to FFM “Introversion”) (Parker et al., 2006). The T&P is available free of charge, and can be completed in a pen-and-paper format or online anonymously (www.blackdoginstitute.org.au). Its English version was tested in Australian samples and presented high internal consistency of its subscales at its eight-construct level (coefficients ranging from 0.62 to 0.91, mean 0.84) and high

test-retest reliability. It showed only minimal sensitivity to mood state effects and demonstrated concurrent validity against clinically judged construct scores (Parker et al., 2006). Four dimensions presented significant positive correlations with severity of depression measured by the BDI, with Pearson scores of 0.29 (for Personal Reserve), 0.30 (for Anxious Worrying), 0.37 (for Self-Criticism) and 0.45 (for Rejection Sensitivity), suggesting causal relationships between those constructs (most distinctly) and depression severity.

Statistical Analysis

Confirmatory Factor Analysis was used to estimate (1) the model-based reliability of the seven personality models (tiers from two to eight factors) identified by Parker et al. (Black Dog Institute, 2013); (2) the goodness of fit of the tiered models; (3) the observed factor scores from the seven models; and (4) factor loadings and response thresholds from each item indicating latent constructs evaluated in each model (which can be easily translated into the Graded Response Model from Item response Theory parameters of discrimination and difficulty) (Samejima, 1969).

The CFA models were fitted to polychoric correlations using mean and variance-adjusted weighted least squares (WLSMV) estimator carried out with Mplus 7.0 (Muthén and Muthén, 2012), given the categorical nature of the items. The goodness of fit was assessed for all tiers (constructs) of the T&P (from two to eight dimensions) through the following fit indices: the goodness-of-fit index chi-square (χ^2), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), the Comparative Fit Index (CFI) and the Tucker–Lewis Index (TLI).

Briefly, CFI and TLI values higher than 0.90 indicate a acceptable fit, with values higher than 0.95 indicating an excellent fit (Wang and Wang, 2012). A value of RMSEA below 0.06 (with a 90% confidence interval upper limit below 0.08)(Brown, 2006) indicates a good fit.

Since reliability (internal consistency) is misestimated by the traditional Cronbach's coefficient alpha (α) in multi-item measures (questionnaires), subscale reliability was calculated by the model-based reliability coefficient rho (ρ), a CFA-based method of estimating scale reliability (Brown, 2006; Wang and Wang, 2012). Cronbach's α is also reported in order to allow comparison with previous studies.

The Item Response Theory (IRT) was used to explore the performance of the items, measuring the relation between each item response and the latent trait (Brown, 2006). Item response theory parameters can be estimated from the factor loading and thresholds of the CFA. Factor loadings represent discrimination and thresholds (β) represent difficulty. An item difficulty conveys the level of the latent trait where there is a 50% chance of endorsing a given positive response on the item. The item location means the mean of the all for each item, on the latent trait that included all items. The item parameters were graphically depicted by the Item Characteristic Curve (ICC).

Correlations among observed factor scores were performed using the Pearson correlation coefficient. External validation was evaluated through associations between T&P constructs at its different tiers and scores on quality of life and severity of depression measures. These factors were correlated with dimensions at each tier using the structural equation model (SEM) (Brown, 2006). For the WHOQOL, the dependent variable was a

higher-order quality of life latent factor (QOL), as described above. For the BDI an unidimensional model (DEP) was used to derive depression severity (as described above).

The significance level was set at 0.05, and analyses performed with the Statistical Package for the Social SciencesTM (SPSS) version 18.0, and the CFA with the Mplus version 7 (Muthén and Muthén, 2012).

Results

The sample consisted of 399 unipolar depressive patients. Table 1 reports socio-demographic and clinical data of the final sample. Most patients were women, Caucasian, married, and middle-aged. The BDI mean score indicated severe depression.

All factors of the seven models achieved good model-based internal consistency coefficient values from 0.73 or higher (Table 2). The α values ranged from 0.63 to 0.86.

All T&P tiers achieved good fit in the RMSEA, while just the three first models (with two, three and four factors) achieved an acceptable fit in CFI and TLI in the original models (Table 3).

The factor loadings and the category thresholds of all tiers achieved in general acceptable values. For example, all items at tier four achieved high factor loadings (from 0.474 to 0.831) on their respective factors (table available from the first author upon request). At others tiers, factors loadings achieved values higher than 0.3 for all items, with three exceptions (item 1 [seventh tier], item 78 [seventh tier] and item 103 [seventh and eighth tiers]).

Figures 1 and 2 depict examples of Neuroticism and Introversion Item Curves (IC) and Item Characteristic Curves (ICC) at the fourth tier. The IC showed some items with weak discriminant value to the latent factor and the ICC showed that response options did not increase monotonically with respect to the latent trait and for most items options ‘Slightly true’ and ‘Moderately true’ did not add information about the latent trait. This might be

seen as evidence that a 3-response (e.g. Item 45) option or a 2-response option (e.g. Item 65) questionnaire might be superior for the T&P. We additionally performed CFA adjusting all items according to ICC, from two up to four response categories. All ICC-adjusted models improved the CFA fit indexes, with acceptable fit from second up the fifth tier.

Figure 3 presents the correlation among all factors at all tiers, allowing us to determine correlations among lower-order factors with their a priori molar higher-order factors, depicting the hierarchically organized structure. Three main results are highlighted. First, we found higher values for intra-correlated factors at their various tiers (e.g. ‘Personal Reserve’ at all tiers generated an intra-correlation of 0.98 or higher), despite the items not necessarily being the same at all tiers. Second, the factors derived from one molar factor (e.g. Neuroticism-derived) achieved higher correlations among themselves than among factors of the other molar factor (e.g. Introversion-derived). Third, ‘Perfectionism’, emerged at the third tier from the second-tier factor Introversion as an independent factor, correlating minimally with its higher-order molar factor (Introversion) and showing only a moderate negative significant correlation with the Introversion-derived factor ‘Social Avoidance’ (from fifth up the eighth tier).

Figure 4 illustrates the hierarchical structure of the T&P, with the six lower-order tiers emerging from two molar factors (Neuroticism and Introversion) to eight lower-order factors, as well as the values of the correlation SEM-derived among all factors and two latent factors used as external validators (QOL and DEP). For instance, at the second tier, both

factors (Neuroticism and Introversion) correlated negatively with the construct QOL and positively (and a lesser extent) with the construct DEP. At the fourth tier, the style “Anxious Worrying/Sensitivity to Others” presented a negative correlation with QOL and a positive one with DEP; Irritability presented no correlation with both latent constructs; Perfectionism achieved a positive correlation with QOL and a negative one with DEP and “Personal/Social Reserve” and just showed a significant (negative) correlation with QOL. The correlations of the T&P factors with both latent constructs followed at other levels, discriminating lower-order factors across their specifics correlations with the latent constructs.

Discussion

We were able to replicate key psychometric properties of the T&P in a sample of patients with depression from Brazil. Our findings extended previous investigations of this questionnaire, showing good model-based reliability. The factor structure assessed by CFAs was adequate for models with two, three and four factors. Notwithstanding the hierarchical factor structure has not been formally tested, our analysis also supported the hierarchically organized structure of the instrument. Associations with external validators - quality of life and depression severity - were partially confirmed as hypothesized.

The T&P was originally tested in Australian samples (Parker et al., 2006), achieving good psychometric properties, with Cronbach's alpha internal consistency coefficients ranging from 0.62 to 0.91, similar to findings from our current study. While the T&P has been used in several studies in Australia (Parker and Crawford, 2007; Parker and Crawford, 2009; Parker et al., 2010), there is a lack of evidence about its psychometric properties, principally in cross-cultural samples. Though 'Big Five-like' personality dimensions appear to be ubiquitous, cross-cultural evaluations may well ratify these ubiquitous aspects as well as find culture-specific differences (Church, 2001). Our IRT analysis showed that items have high discrimination (factor loadings) and concentrate their ability to discriminate people within the latent traits fairly around the mean of the latent trait, with low numbers of items at the extreme ends of each of the traits. Lack of monotonicity according to Item characteristic curves might be seen as evidence that a 3-response option or a

2-response option questionnaire might be better suited to measure personality traits in depressive patients with the T&P.

With respect to the hierarchically organized structure our findings reinforce that theoretically inter-correlated styles (in general) emerge from their *a priori* molar factors. The high intra-correlations among factors in their many tiers and the high correlation among inter-correlated factors with their higher-order molar factors were found as expected. The ‘independence’ of the Perfectionism factor replicated the findings of Parker et al. (Parker et al., 2006), reinforcing previous suggestions that it may be a third molar factor.

The third evidence of hierarchical organization of the T&P was found when their factors were associated with latent constructs of quality of life and severity of depression by SEM. Thus, while the associations with QOL and DEP with the molar factors were consistently maintained across almost all tiers, some emerging lower-order factors could represent styles more specifically associated with the latent constructs. For instance, while Neuroticism showed an association with DEP at the second tier, only Self-Criticism significantly correlated with the latent constructs in lower-order tiers, suggesting that this lower-order factor could represent an aspect of depression per se. We identified several other similar patterns at different tiers, which could reflect the T&P being a flexible measure. Previously, Parker and Crawford (2007) found significant differences in coping responses among T&P styles when used up to six factors. While we just used latent alternative constructs as an external validator to the T&P, we found additional advantages up to the seventh tier, with no differences in the eight tiers between the ‘irritability’ and ‘self-focused’ constructs. These findings

corroborate the idea that deconstructing personality may require a more flexible measure to disentangle complex relations with other constructs such as depression and quality of life. Additionally, QOL and DEP showed a distinct association pattern with T&P styles, demonstrating that they represent different constructs.

Additionally, the associations among T&P factors and the latent constructs by SEM reinforce the independence of Perfectionism. While the second-tier factors Neuroticism and Introversion (and their derivatives) achieved a negative association with QOL and were positive with DEP, Perfectionism achieved the converse. As previous studies have already shown a “protective” effect of this factor in depression, could it capture merely “normal” characteristics of FFM Conscientiousness, and thus fail to measure the more pathological nature of “Perfectionism” (Parker and Roy, 2002)? Perfectionism has also been found to be associated with a better response to treatment (Parker and Crawford, 2009) and more adaptive coping responses (Parker and Crawford, 2007). Similarly, while no studies has evaluated quality of life with T&P constructs, its correlate Conscientiousness was found to be positively associated with all dimensions of WHOQOL in psychiatric outpatients (Masthoff et al., 2007). It may be an independent factor, suggesting the use of at least three molar factors.

While the hierarchically organized structure of the T&P may bring advantages, allowing evaluation of more discriminating personality styles, just the original tiers with two, three and four factors achieved acceptable fit indexes in our sample. Thus, the fourth tier was the broader psychometrically acceptable tier, achieved also expected associations with quality of life and

severity of depression. The T&P factors of this tier are consistent with four of the five FFM molar factors (Parker et al., 2006), allowing its interpretation in accord with an overarching model of normal personality. However, the T&P was developed to capture the more pathological aspects of these factors, unlike the NEO PI-R (the most widely used instrument to rate FFM factors), which provides more information at the lower levels of the latent trait (in a “more adaptive” level) (Samuel et al., 2010). Thereby, the T&P may be more advantageous as a personality measure in clinical settings. While other tiers did not achieve a good fit, further studies should investigate the full version of the T&P in order to extend validity interpretations.

This study has some limitations. First, although the objective was to evaluate personality styles in depression, all the patients were depressed, and this may have compromised personality measurement. Nevertheless, studies have reported no or minimal changes in personality measures as assessed by the T&P (Parker et al., 2006) related with state depressive severity or treatment of depression. Second, while we used the BDI to consider concurrent validity, the latent construct DEP is not a unidimensional measure. Nevertheless, our objective was to investigate the association between T&P tiers and depression severity (not with depressive dimensions). Finally, although the Parker model is hierarchically organized, the models are not nested and therefore formal testing of the hierarchical structure is not possible. While an alternative top-down test suggested by Goldberg (Goldberg, 2006) could be used, our focus was not to test if the instrument has a truly hierarchical factorial structure, but to present the initial validity of the instrument in other language using its original structure.

In conclusion, the translated and adapted version of the T&P to Brazilian Portuguese achieved good psychometric properties, with acceptable fit indexes at its highest tiers in a sample of depressed patients. Its flexible hierarchically organized structure appears to have a number of advantages over traditional fixed models of personality, allowing a more comprehensive approach to researching the complex relation between personality and depression.

References:

- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 106-115.
- Bagby, R. M., Young, L. T., Schuller, D. R., Bindseil, K. D., Cooke, R. G., Dickens, S. E., Levitt, A. J. & Joffe, R. T. (1996). Bipolar disorder, unipolar depression and the Five-Factor Model of personality. *J Affect Disord*, 41, 25-32.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- Black Dog Institute website. (2013). *Temperament & Personality(T&P) Questionnaire Information* [Online]. Sydney: Black Dog Institute website. Available:
<http://www.blackdoginstitute.org.au/public/research/researchtools.cfm>
[Accessed november, 15 2013].
- Boyce, P., Parker, G., Barnett, B., Cooney, M. & Smith, F. (1991). Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry*, 159, 106-14.
- Brown, T. A. (2006). *Confirmatory factor analysis for applied research*, New York, The Guilford Press.
- Caspi, A., Roberts, B. W. & Shiner, R. L. (2005). Personality development: stability and change. *Annu Rev Psychol*, 56, 453-84.
- Church, A. T. (2001). Personality measurement in cross-cultural perspective. *J Pers*, 69, 979-1006.
- Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L. & Pinzon, V. (2000). [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*, 34, 178-83.
- Ghaemi, S. N. (2013). Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future. *Psychiatry Investig*, 10, 218-224.
- Goldberg, L. R. (2006). Doing it all Bass-Ackwards: The development of hierarchical factor structures from the top down. *Journal of Research in Personality*, 40, 347-358.

- 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, 453-7.
- Gotlib, I. H. & Hammen, C. L. (2009). *Handbook of depression*, New York, Guilford Press.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O. & Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1113-20.
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F. & Watson, D. (2010). Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 136, 768-821.
- Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B. & Schutte, N. S. (2005). The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *J Psychopathol Behav Ass*, 27, 101-114.
- Masthoff, E. D., Trompenaars, F. J., Van Heck, G. L., Hodiamont, P. P. & De Vries, J. (2007). The relationship between dimensional personality models and quality of life in psychiatric outpatients. *Psychiatry Res*, 149, 81-8.
- McCrae, R. R. & Costa, P. T. (1989). More reasons to adopt the Five-Factor Model. *Am Psychol*, 44, 451-452.
- Muthén, L. K. & Muthén, B. O. (2012). *Mplus User's Guide*, Los Angeles, CA, Muthén & Muthén.
- Naragon-Gainey, K. & Watson, D. (2014). Consensually Defined Facets of Personality as Prospective Predictors of Change in Depression Symptoms. *Assessment*.
- Parker, G. & Roy, K. (2002). Examining the utility of a temperament model for modelling non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 54-61.
- Parker, G., Malhi, G., Mitchell, P., Wilhelm, K., Austin, M. P., Crawford, J. & Hadzi-Pavlovic, D. (2005). Progressing a spectrum model for defining non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 139-43.

- Parker, G., Manicavasagar, V., Crawford, J., Tully, L. & Gladstone, G. (2006). Assessing personality traits associated with depression: the utility of a tiered model. *Psychol Med*, 36, 1131-9.
- Parker, G. & Crawford, J. (2009). Personality and self-reported treatment effectiveness in depression. *Aust NZ J Psychiatry*, 43, 518-25.
- Parker, G., Fink, M., Shorter, E., Taylor, M. A., Akiskal, H., Berrios, G., Bolwig, T., Brown, W. A., Carroll, B., Healy, D., Klein, D. F., Koukopoulos, A., Michels, R., Paris, J., Rubin, R. T., Spitzer, R. & Swartz, C. (2010). Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*, 167, 745-7.
- Parker, G. B. & Crawford, J. (2007). A spectrum model for depressive conditions: extrapolation of the atypical depression prototype. *J Affect Disord*, 103, 155-63.
- Samejima, S. A. (1969). Estimation of latent ability using a response pattern of graded scores. *Psychometric Monograph* 17.
- Samuel, D. B., Simms, L. J., Clark, L. A., Livesley, W. J. & Widiger, T. A. (2010). An item response theory integration of normal and abnormal personality scales. *Personal Disord*, 1, 5-21.
- Skevington, S. M., Lotfy, M., O'Connell, K. A. & Group, W. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*, 13, 299-310.
- Spanemberg, L., Parker, G., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Costa, F., Costa, M. M. & Fleck, M. P. (2014). Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Temperament & Personality Questionnaire (T&P). *Trends Psychiatry Psychother - In Press*
- Wang, J. & Wang, X. (2012). *Structural equation modeling : applications using Mplus* Chichester, UK, Higher Education Press.
- Widiger, T. A. (2011). Personality and psychopathology. *World Psychiatry*, 10, 103-6.
- Wild, D., Grove, A., Martin, M., Eremenco, S., McElroy, S., Verjee-Lorenz, A., Erikson, P., Translation, I. T. F. F. & Cultural, A. (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.

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

	Depressive patients (n=399)
Age, mean (\pm SD)	49.84 (11.13)
Female Gender, n (%)	350 (87.6%)
Marital Status, n (%)	
Married	224 (56.1%)
Single	58 (14.5%)
Separate	73 (18.3%)
Widowed	44 (11.0%)
Education - years [#] , mean (\pm SD)	7.37 (3.65)
Ethnicity, n (%) [#]	
White	303 (75.9%)
Others	92 (4.3%)
Employment status, n (%)	
Employed	70 (17.5%)
Unemployed	98 (24.6)
Retired	68 (18.1%)
Disablement benefit	67 (16.8%)
Unwaged domestic work	50 (12.5%)
Students	38 (9.5%)
Others	8 (2.1%)
BDI, mean (\pm SD)	33.68 (10.25)
WHOQOL – BREF (\pm SD)	
Physical health	30.32 (14.96)
Psychological	31.28 (15.14)
Social relationships	44.25 (22.09)
Environment	43.38 (13.51)
Global	34.68 (17.26)

Variables with missing values; BDI = Beck depression Inventory;

WHOQOL-BREF = World Health Organization's Quality of Life assessment short version.

Table 2: Internal consistency by model based reliability (rho coefficient) and Cronbach's alpha coefficients for all models.

Tier/Factors	ρ	α
2nd tier Model		
F1-Neuroticism	0.809	0.696
F2-Introversion	0.764	0.800
3rd tier Model		
F1-Irritability/Anxious Worrying	0.752	0.814
F2-Personal/Social Reserve	0.901	0.837
F3-Perfectionism	0.883	0.801
4th tier Model		
F1-Anxious Worrying/Sensitivity to Others	0.790	0.679
F2-Personal/Social Reserve	0.893	0.832
F3-Perfectionism	0.883	0.801
F4-Irritability	0.914	0.855
5th tier Model		
F1- Anxious Worrying/Sensitivity to Others	0.790	0.679
F2 - Personal Reserve	0.901	0.837
F3 - Perfectionism	0.883	0.801
F4 - Irritability	0.914	0.855
F5 - Social avoidance	0.831	0.744
6th tier Model		
F1 - Anxious Worrying	0.778	0.674
F2 - Personal Reserve	0.901	0.837
F3 - Perfectionism	0.883	0.801
F4 - Irritability	0.914	0.855
F5 - Social Avoidance	0.834	0.752
F6 – Rejection Sensitivity	0.792	0.687
7th tier Model		
F1 - Anxious Worrying	0.788	0.683
F2 - Personal Reserve	0.901	0.837
F3 - Perfectionism	0.883	0.801
F4 - Irritability	0.914	0.855

F5 - Social Avoidance	0.831	0.744
F6 - Rejection Sensitivity	0.788	0.687
F7 – Self Criticism	0.730	0.633
8th tier Model		
F1 – Anxious Worrying	0.764	0.659
F2 – Personal Reserve	0.897	0.832
F3 – Perfectionism	0.883	0.801
F4 – Irritability	0.920	0.865
F5 – Social Avoidance	0.831	0.744
F6 – Rejection Sensitivity	0.789	0.692
F7 – Self Criticism	0.751	0.645
F8 – Self Focused	0.736	0.630

Table 3: Fit indexes of the Confirmatory Factor Analysis (CFA) for each tier.

N of factors/tier (N of Items)	χ^2	DF	p	WLSMV		
				CFI	TLI	RMSEA (90% CI)
2 (16)	221.55	103	<0.001	0.959	0.953	0.054 (0.044-0.063)
3 (24)	569.20	249	<0.001	0.922	0.914	0.057 (0.051-0.063)
4 (32)	872.17	458	<0.001	0.933	0.928	0.048 (0.043-0.052)
5 (39)	1384.43	692	<0.001	0.904	0.897	0.050 (0.046-0.054)
6 (48)	2141.80	1065	<0.001	0.872	0.865	0.050 (0.047-0.053)
7 (55)	2949.42	1409	<0.001	0.831	0.821	0.052 (0.050-0.055)
8 (61)	3737.23	1741	<0.001	0.802	0.792	0.054 (0.051-0.056)

DF = degrees of freedom; CFI = Comparative Fit Index; TLI = Tucker–Lewis index;

RMSEA = Root mean square error of approximation; CI = confidence interval.

Figure 1: Information Curves (IC) of the T&P factors at the fourth tier.

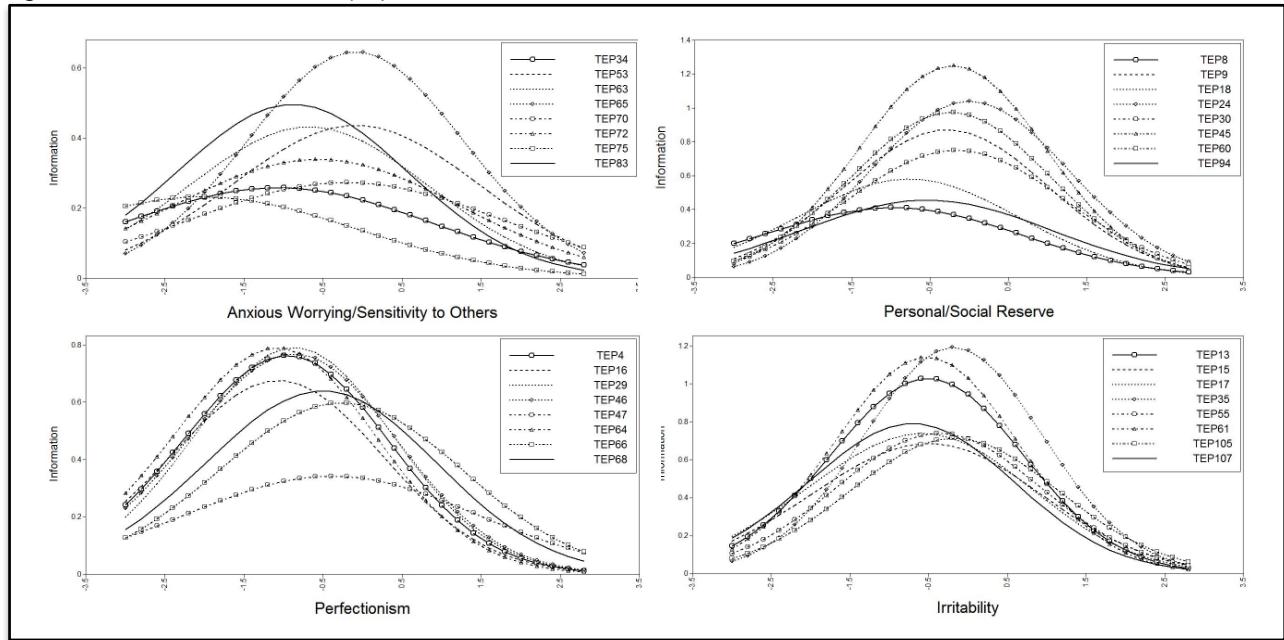


Figure 2. Examples of Characteristic Curves (ICC) with better two (Item 65), three (Item 45) or four (Item 17) responses categories.

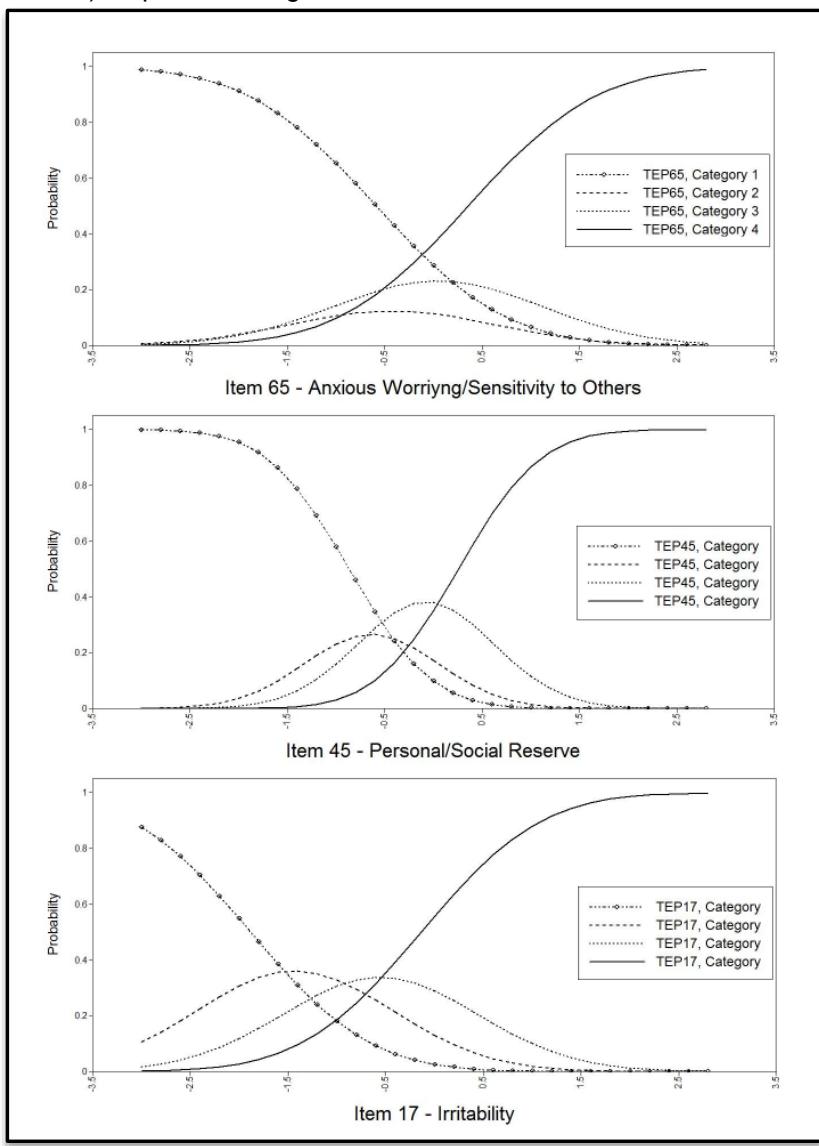
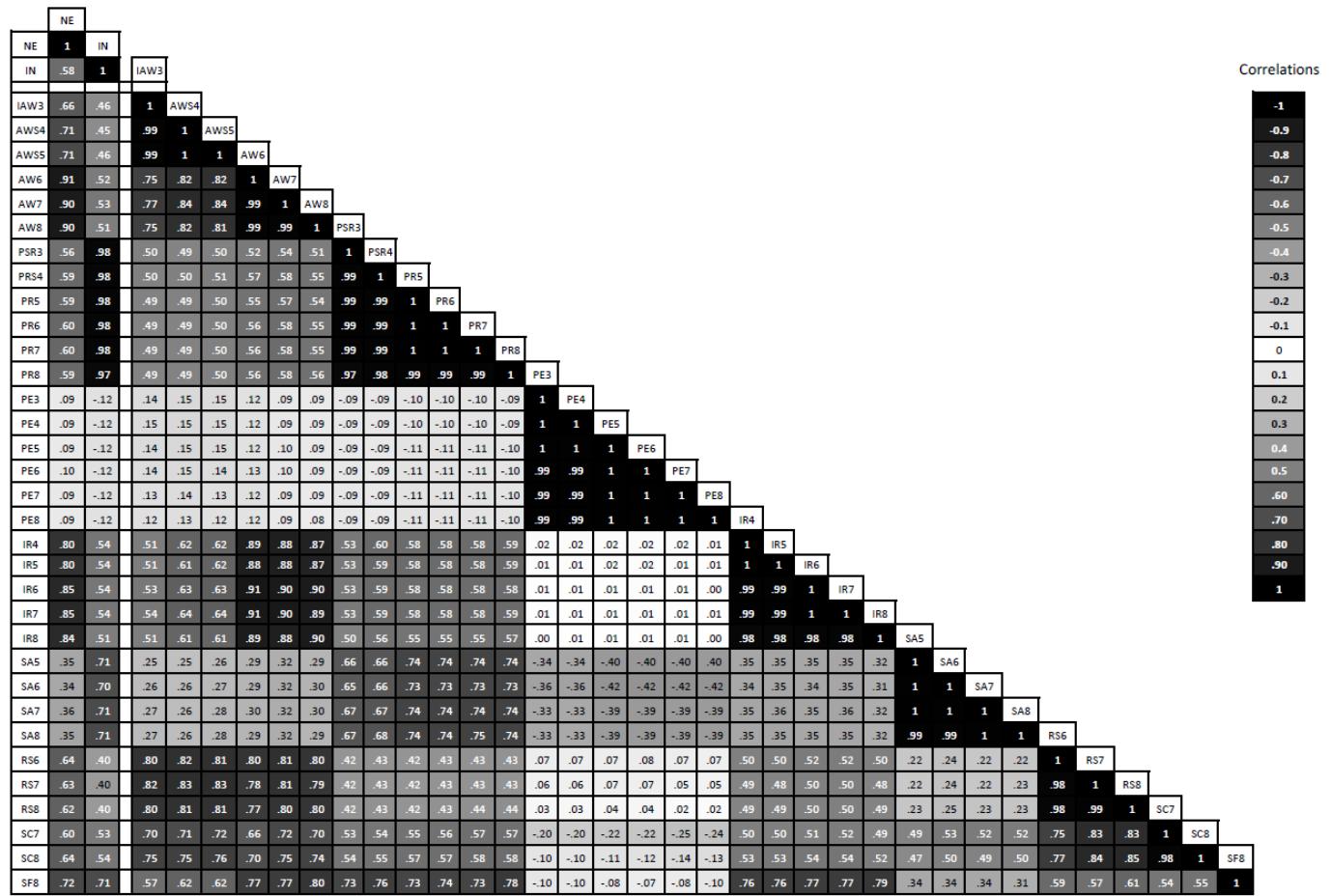


Figure 3: Pearsons' correlations of the T&P factors in its eight tiers.

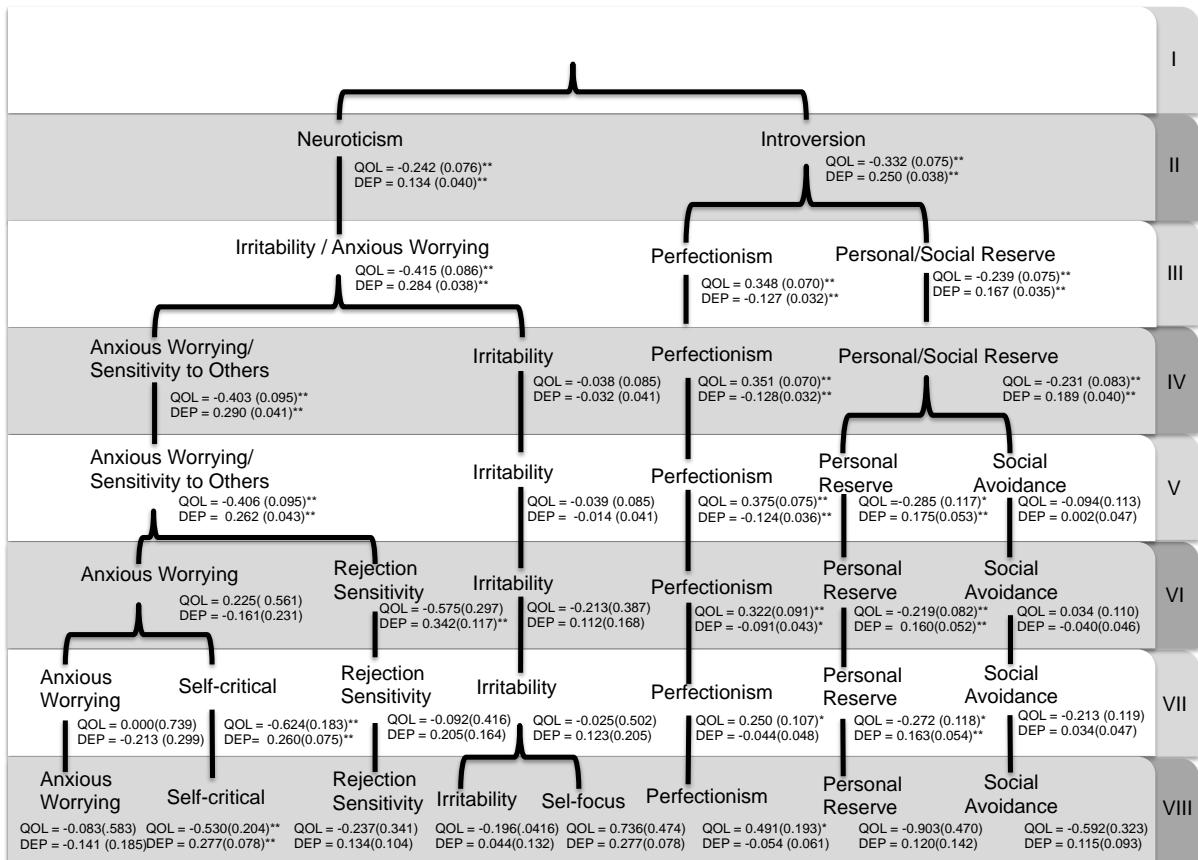


The numbers after each abbreviation indicate the correspondent tier of the factor. NE = Neuroticism; IN = Introversion; IAW = Irritability/Anxious Worrying; AWS = Anxious Worrying/Sensitivity to Others; PSR = Personal/Social Reserve; PR = Personal Reserve; PE = Perfectionism; IR = Irritability; SA = Social Avoidance; RS = Rejection Sensitivity; SC = Self-criticism; SF = Self-focus.

In general, correlations within factors that are subsumed under higher order factors are higher than correlations between factors that are subsumed under different higher order factors.

For example, in the fourth tier the correlations between AW4/NE2 (0.71 [95% IC 0.61-0.71]) and between IR4/NE2 (0.80 [95% IC 0.73-0.83]) is higher than the correlation between AW4/IN2 (0.45 [95% IC 0.36-0.53]) and IR4/IN2 (0.54 [95% IC 0.46-0.61]). The exception is Perfectionism, that in general presents a non-significant or low correlation with these higher order factors (PE4/N2 = 0.08 [95% IC -0.01-0.18]; PE4/N2 = -0.11 [95% IC -0.22- -0.15]), demonstrating to be independent factor. These correlations reinforce the hierarchical organization of instrument. Correlations $>(\pm) 0.1$ and $<(\pm) 0.2$ = significant at the 0.05 level; correlations $\geq (\pm) 0.2$ = significant at the 0.01 level (2-tailed).

Figure 4: Hierarchical structure of T&P and structural equation model-derived correlations with latent constructs quality of life (QOL) and depression severity (DEP).



Values indicate regression coefficients (standard errors) of SEM associating T&P factors with each latent construct of quality of life (QOL) and depression severity (DEP). All models presented good fitting to RMSEA (<0.06); models up to the fourth tier with acceptable fitting to CFI and TLI (>0.90); models from fifth to eight tiers with unacceptable fitting to CFI and TLI (<0.90).

*p<0.05

**p<0.01

**8.3. Artigo 3: Personality styles and heterogeneity in major depression:
a person-centered analysis study**

Em preparação para submissão.

Title: Personality styles and heterogeneity in major depression: a person-centered analysis study

(Running Title: Personality and depression heterogeneity)

Authors: Lucas Spanemberg^{1,2*}, Giovanni Abrahão Salum², Marco Antonio Caldieraro², Edgar Arrua Vares², Felipe Becker², Gordon Parker³, Marcelo Pio Fleck^{3,4}

1 – Departamento de Psiquiatria - Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - 90610-000, Brazil.

*2 – Departamento de Psiquiatria – Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90035-003, Brazil.*

*3 – School of Psychiatry, University of New South Wales, and Black Dog
Institute, Sydney, NSW 2031, Australia.*

*4 - Neuromodulation Research Clinic, Douglas Mental Health University
Institute, Montréal, H4H 1R3, Canada*

Key words: *personality, major depression, heterogeneity, latent class analysis*

Counts:

Abstract: 288

Main manuscript: 4.768

References: 51

Tables: 5

Figures: 4

* Corresponding author: Psychiatric Unit, 6o andar Sul, Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS – 90610-000, Brazil. Phone: (55) 51 – 33203041. e-mail address: lspanemberg@yahoo.com.br (L. Spanemberg).

Abstract:

Background: Depression is a heterogeneous construct. Our study sought to investigate whether using person-centered analysis of personality styles common in depressive patients could generate depressive sub-set constructs capturing distinct dimensions of depressive symptoms and comorbid conditions.

Methods: A total of 399 patients with major depression were investigated using the Temperament and Personality (T&P) questionnaire. We performed a series of latent class analyses to classify subjects based on their personality, with classes labelled with respect to adaptability using quality of life and personality functioning constructs. Dimensions of depressive symptomatology were assessed using Exploratory Analysis to generate a 6-dimension model constructed from the Beck Depression Inventory, Hamilton Depressive Rating Scale and CORE depressive measures. Comorbidities were assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview.

Results: A model with four classes derived from personality measures achieved the best fit. Taking adaptability into consideration, classes were labelled (1) resilient (21.5%, subjects with low anxiety, social reserve and irritability and high perfectionism); (2) resilient irritable (28.1%, resilient but high in irritability); (3) disordered (15.3%, subjects with high anxiety, social reserve and irritability and low perfectionism) and (4) disordered perfectionist (35.1%, disordered but high in perfectionism). The major differences between resilient and disordered classes occurred on the cognitive domain. Differences in other symptomatic dimensions (insomnia, appetite, sexual symptoms) were less pronounced, while differences in agitation and retardation/non-interactiveness (melancholic

domains) were negligible across classes. Comorbid anxiety diagnoses were more frequent in disordered classes when compared to resilient classes.

Discussion: A personality-based classification of depressive subjects was able to explain some level of heterogeneity in symptomatic presentation and comorbidity among depressive patients. Future studies should investigate whether such a classificatory model can predict treatment response and prognosis.

Introduction

As currently conceptualized, Major Depressive Disorder (MDD) is a widely heterogeneous diagnostic category and so invited controversy (Parker and Brotchie, 2009). The polythetic nature of our classificatory systems thus allows us to diagnose two patients with a depressive condition that might share only one symptom with each other (American Psychiatry Association, 2013). Valid categorization of clinical depression should improve our ability to understand the pathogenesis leading to the expression of differing depressive symptoms, clarify differential treatment responses within the diagnostic category and have prognostic implications (Lamers et al., 2010). Among contributors to heterogeneity within clinical depressive disorders, personality styles are judged as central (Parker and Crawford, 2007).

Personality is a complex construct, with many attempts to systematize its relationship to mood disorders. Dimensional models, as the Five Factor Model (FFM) of normal personality (McCrae and Costa, 1989), have been the most widely used for examining links with depression (Widiger, 2011), with higher-order personality factors as neuroticism, extroversion and conscientiousness been found consistently associated with depression (Kotov et al., 2010; Kendler et al., 2006; Malouff et al., 2005). Nevertheless, while the FFM is currently the predominant model of normal personality (McCrae and Costa, 1997), been also useful as a personality model in psychopathology (Widiger and Costa, 2012), it is not clear if its structure with limited “independent” higher-order domains may be sufficient to capture more specific disordered personality features in those with depression (Parker and Crawford, 2007). Seeking to clarify the association between personality and depression and identify others personality styles frequently found in clinical settings, Parker and colleges developed the

Temperament and Personality Questionnaire (Parker et al., 2006), a self-report instrument addressed to quantify personality styles over-represented in depressed patients in a ‘bottom up’ way. Several studies using the T&P concepts have reinforced empirical evidences that disordered personality styles plays an important role in the etiology (Boyce et al., 1991), symptomatic presentation (Parker and Crawford, 2007) and treatment effectiveness (Parker and Crawford, 2009) of depression.

However, even though useful, dimensions of personality are rarely used to inform about heterogeneity within depressive syndrome (Klein et al., 2011). One of the most valid models addressing heterogeneity in major depression sub-types it in two principal groups: melancholic and non-melancholic depression (Parker, 2000). In this model, melancholic depression is considered as a more homogeneous and minority sub-type where an observable psychomotor disturbance is its main feature, been a surface marker of an underlying neuropathological process. On the other hand, non-melancholic depression is a residual, heterogeneous and more prevalent group rather than a true entity or distinct class. While melancholic patients present a distinct genetic and biological functioning, individuals with non-melancholic depression show more characterological influences.

This binary model of depression has been extensively validated by previous research (Parker et al., 2013a; Parker et al., 2010; Parker et al., 2013b), with important etiological and treatment implications (Whiffen et al., 2003; Parker, 2013). Nevertheless, despite of studies demonstrating that the non-melancholic group has presented more elevated scores in several personality styles measured by T&P (Parker et al., 2013a; Parker et al., 2010),

the personality dimensions has not been used to define a classification of depression. Thus, so far heterogeneity has been addressed in the literature mainly based on clinical presentation, rather than considering other sources of information such as personality styles.

The empirical and theoretical concepts in non-melancholic depression are reinforced by studies that have found specific patterns of relationships with personality constructs (Parker and Crawford, 2007; Parker et al., 2006; Parker et al., 2005). Thus, while patients with a more classical definition of melancholia would present more signs/symptoms of psychomotor disturbance and less influence of personality, a more prevalent and heterogeneous non-melancholic group would have a clinical presentation where previous descriptors of temperament and behavior would shape on the symptoms pattern (Parker, 2000).

However, as well as the FMM (Spinhoven et al., 2012), studies using the T&P generally have been carried out focusing in dimensions of personality rather than clusters with categorical profile – which is essential to inform about heterogeneity, given that clinical decisions demand specific thresholds. Thus, while traditional studies using variable-centered analysis inform about individual differences approaching the relation between dimensions of personality and depression, they are less able to inform how these dimensions are dynamically intercorrelated in groups of depressed patients. An alternative strategy to identify relatively homogeneous clusters of depressed individuals with similar patterns of personality dimensions is a person-centered approach as the latent class analysis (LCA) (Lubke and Muthen, 2005). The LCA is one approach that seeks to identify latent subgroups comprised of similar individuals in a model-

based approach to clustering (Wang and Wang, 2012), exploring the dynamic and non-linear relations among several personality dimensions generating categorical classes of individuals with similar patterns of variability within each class. In addition, statistical methods are available to test the number of valid clusters existent in a given population, a common limitation in other more arbitrary person-centered methods such as k-means cluster analysis (Magidson and Vermunt, 2002). While some studies have investigating personality have used the FFM within person-centered approaches in order to identify personality subtypes (Merz and Roesch, 2011; Asendorpf et al., 2001) or to address heterogeneity in other conditions (Martel et al., 2010; Seger and Corr, 2012), no studies have employed latent personality classes to investigate heterogeneity in depressed samples.

Validity of data-driven classifications (such as those based on personality styles) are always an important step to investigate the meaning and clinical relevance of such attempts. This can be achieved by investigating dimensions of depressive symptomatology and comorbidity profile, for example. Nevertheless, models to investigate clinical presentation of depression are usually limited for using a relatively small set of clinical variables or a single scale (Uher et al., 2008). Moreover, classical signs of the observable psychomotor disturbance of the category/dimension ‘melancholia’ are marginally assessed by common instruments, limiting its identification (Parker et al., 1995). Thus, a multidimensional construct as depression would be best assessed exploring several related scales measuring different underlying dimensions using different and complementary instruments.

Thereby, the current literature investigating the role of personality to depression heterogeneity is limited in a series of important ways. First, while personality is an inherently dynamic construct with its dimensions interacting at the individual level, person-centered approaches in personality have been rarely used to investigate depression heterogeneity. Second, studies using models of normal personality as the FFM to study depression heterogeneity may fail to capture the most maladaptive range of personality functioning or to identify the various personality styles overrepresented in depressed patients. Third, studies investigating the clinical presentation of depression rarely take into account a dimensional perspective using multiple clinical instruments and these usually are limited to evaluate observable signs of melancholia.

In order to address such limitation, we investigate heterogeneity in depression applying LCA using a specific instrument to measure personality styles in depression, the T&P. Additionally, we used a comprehensive model measuring six depression dimensions from three different instruments measuring both clinician (Hamilton Depression Rating Scale) and patient-rated (Beck Depressive Inventory) symptoms and clinically observable sings (CORE measure of melancholia) to assess more fully the multidimensionality of depression in a sample of depressive outpatients.

Our first aim was to test how many different classes of depressed patients we could derive using a person-centered analysis applied to personality styles and to describe their relative frequency distribution in our sample. Second, we then investigated their adaptability and relationships with wellbeing using a quality of life construct and a measure of personality functioning. Third, we investigated whether personality-based classification within a sample of

depressed patients could assist resolving the heterogeneity of depression, comparing such empirically generated classes with respect to symptomatic dimensions of depression and psychiatric comorbidities. We hypothesize that personality classes would be less informative to the more classical melancholic dimensions of depression, discriminating more to others dimensions.

Methods

Sample selection

Depressed patients were selected from Mood Disorders Program (PROTHUM), a tertiary outpatient facility from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. All patients attended from July 2009 to June 2013 for the first appointment in PROTHUM were invited to participate in this study ($n = 580$). A more complete description of the sample can be found in Spanemberg et al. (2014b). Briefly, 22 patients refused participation, 40 did not meet the inclusion criteria of major depressive episode (MDE) according to the Mini International Neuropsychiatric Interview, Brazilian version (MINI) (Amorim, 2000), 20 did not complete the diagnostic interview and 32 patients were unable to understand or complete the self-report questionnaires. Additionally, we excluded 67 patients with history of mania or hypomania (bipolar depression). The final sample therefore comprised 399 outpatients with unipolar major depressive disorder (MDD). Written informed consent was provided for study participation and the study was approved by the institutional review board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (project number 09176).

Diagnostic procedures

Three board-certified psychiatrists (LS, MAC and EAV) with extensive MINI training conducted the diagnostic interview. All psychiatrists had extensive experience in evaluation of depression with the clinician-rated instruments (the Hamilton Rating Scale of Depression and the CORE measure – described below), and had spent at least two years in the depressive outpatient unit. In order to increase inter-rater reliability, all psychiatrists had been trained in rating

the CORE measure through video and printed guidelines provided by the Black Dog Institute. The Brazilian version of the MINI was used (Amorim, 2000) for diagnostic assessment and generating DSM-IV diagnoses, and adequate psychometric properties demonstrated in multicenter studies. While the full version of the MINI was administered, only comorbid conditions with more than 10% prevalence in the sample were considered in the subsequent analyses.

Measurement instruments

Beck Depression Inventory (BDI). This inventory is a widely used self-report measure to assess severity of depression (Beck et al., 1961). The BDI comprises 21 items scored from 0 to 3 (total scores ranging from 0 to 63 points), of which most are items related to cognitive symptoms of depression (such as pessimism, guilt and self-esteem) and possibly overrepresented in this instrument (Uher et al., 2008). It may be used as a pure self-report questionnaire or be read to each patient by an interviewer, and the options of response are related to how he/she been feeling over the preceding week. The Brazilian version of the BDI was translated and validated with psychometric properties similar to its original version (Gorenstein and Andrade, 1996), with internal consistency values of 0.88 for depressed patients. In our sample, the Cronbach's alpha was 0.83.

Hamilton Rating Scale of Depression (HAM-D). The HAM-D is a clinician-rated measure of symptoms of depression severity (Hamilton, 1960). In the current study, we used its 17-item version. It is one of the most widely used to measure depression severity (Fleck et al., 1995) and has been the standard measure in studies involving depression (Laenen et al., 2009), although with

some specific critiques about its multidimensionality and limited psychometric properties (Bagby et al., 2004; Salum et al., 2011). The HAM-D has few cognitive items and is weighted to somatic and neurovegetative symptoms (Uher et al., 2012). While nine items are scored on a 5-point (0 to 4) ordinal scale, the remaining items are scored on a 3-point (0, 1, 2) scale, so that the total score is calculated as the sum of the 17 items, and so ranging from 0 to 52.

The CORE measure. The CORE measure is a clinician-rated measure to evaluate signs of observable psychomotor disturbance, common in patients with melancholic depression (Parker and Hadzi-Pavlovic, 1996). Eighteen observable features of melancholia are evaluated on four-point scales measuring absence (“0”) or presence (three levels of severity, from 1 to 3). Examples of items include facial and body immobility, facial agitation and non-reactivity. The CORE has three sub-scales, namely “non-interactiveness”, “retardation” and “agitation”. The original measure was validated with high internal consistency (alpha coefficient of 0.93 for total score), high inter-rater reliability and achieved high discriminant properties in two independent validations strategies (reaction time studies and dexamethasone suppression test – DST) (Parker et al., 1994). Additionally, this sign-based approach appeared superior to a symptom-based system in defining melancholia.

World Health Organization's Quality of Life Instrument - short version (WHOQOL-BREF). The self-report WHOQOL-BREF, Brazilian version (Fleck et al., 2000) is a cross-culturally valid assessment of quality of life (Skevington et al., 2004). Its original version generated Cronbach alpha coefficients acceptable for all its dimensions (>0.7). The validation of the Portuguese version achieved high internal consistency (Cronbach’s alpha from 0.71 to 0.84 for the four

domains), high test re-test reliability and satisfactory discriminant, criterion and concurrent validity (Fleck et al., 2000), with similar results in depressed patients (Berlim et al., 2005).

Temperament and Personality Questionnaire (T&P). The T&P is a questionnaire assessing temperament styles overrepresented in depressed patients (Black Dog Institute, 2013). It comprises 109 self-report items and ten sub-scales at its eighth tier. In addition to the eight sub-scales assessing temperament and personality (89 items), two additional sub-scales capture disordered personality function (10 items measuring non-cooperativeness and 10 items quantifying ineffectiveness). Each item on the questionnaire is rated on a 4-point scale (0 = Not true at all; 1 = Slightly true; 2 = Moderately true; and 3 = Very true). The T&P tiers range at its second tier from two molar personality dimensions to eight personality dimensions at its eighth tier. Despite the T&P being constructed from a ‘bottom up’ approach irrespective of any *a priori* model of normal personality, at its second tier the factors are akin to Eysenckian dimensions of Neuroticism and Introversion, and, at its fourth tier, each dimension is akin to the four factors of the dominant FFM of personality. Thereby, “Anxious Worrying/Sensitivity to Others” corresponds to the FFM “Neuroticism” factor; T&P “Irritability” to FFM “Disagreeableness”; T&P “Perfectionism” to FFM “Conscientiousness” and T&P “Personal/Social Reserve” to FFM “Introversion” (Parker et al., 2006).

This version was translated and cross-culturally adapted into Brazilian Portuguese by the authors (Spanemberg et al., 2014a), and demonstrated appropriate psychometric properties in a depressed sample, principally in its first three tiers (with two, three and four factors), with confirmatory factor analysis

(CFA) indicating proper goodness fit for these models (Spanemberg et al., 2014b). Internal consistency was high for all tiers - ranging from 0.73 to 0.92. In the current study, the fourth tier of the T&P was used (factors AW, PR, PE and IR) to derive latent classes as it was the broadest tier demonstrating acceptable goodness fit indexes in our previous analyses. Additionally, the functional scales (measuring cooperativeness and effectiveness) were used to assess adaptability.

Dimensions of Depression Symptomatology

We combined information from three different instruments that evaluate multidimensionality of depression – the BDI, the HAM-D and the CORE. We performed CFAs on all instruments in order to test their unidimensionality, with only the BDI achieving adequate unidimensional fit indexes. Thereby, we performed exploratory factor analysis (EFA) with all 56 items of these three instruments examining for an adequate factorial and clinical structure of the signals and symptoms of depression. As the CORE item 18 tended to produce an independent factor, with weak correlation with other items and moreover had a limited distribution (98.5% of ratings = 0), it was excluded, and the EFA then performed with 55 items.

Several factor solutions were examined, with the six-factor solution provided the most parsimonious and interpretable description with very few cross-loadings (see Vares et all, submitted). The first factor (“sleep”) comprised items of insomnia (HAM-D items 5 and 6; and BDI item 16); the second (“retardation/non-interactivity”) was composed mainly by CORE items (CORE items 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 13, 15, 16 and 17) and by HAM-D item 8, being the

factor most identified with the classical signs/symptoms of melancholia; the third factor (“agitation”) comprised featuring items featuring “agitated melancholia” (CORE items 5, 9, 11 and 14; and HAM items 9 and 10); the forth (“cognitive”) comprised mainly by BDI items (BDI items 1, 2 , 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13 and 14) and two HAM-D items (2 and 3); the fifth factor (“appetite”) comprised symptoms of appetite and weight loss (HAM-D items 12 and 16; BDI items 18 and 19); and the last one factor (“sexual drive”) comprised HAM-D item 14 and BDI item 21. A CFA was performed just with the 42 items loading on the six-factor solution with factor loadings higher than 0.40, with adequate fit indexes ($\text{RMSEA} = 0.040$, $\text{CFI} = 0.937$ and $\text{TFI} = 0.932$). While no other studies examining clinical dimensions of depression have used CORE items in EFA, four of six the factors (“cognitive”, “appetite”, “sleep” and “anxiety”) were similar to the findings by Uher et al. (2008), who performed an EFA using BDI, HAM-D and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Uher et al., 2008). However, two factors were principally CORE-derived (“retardation/non-interactivity” and “anxiety”), with several items loading on two factors aligned with melancholia.

Latent Classes of Personality

The fourth tier of the T&P - capturing four personality styles (“anxious worrying/sensitivity to others”, “personal/social reserve”, “perfectionism” and “irritability”) - was used to obtain latent personality classes. This tier was chosen because it was the broader tier with acceptable CFA goodness fit index in a previous analysis (Spanemberg et al., 2014b). Since the T&P is composed of polytomous items, the items were dichotomized in order to allowed a better

interpretability of classes. The dichotomization was taken according to the following criteria: categories 0 (Not true at all) and 1 (Slightly true) = 0; categories 2 (Moderately true) and 3 (Very true) = 1. The new fourth tier dichotomized model of the T&P was tested across CFA, with slight improvement in the fit indexes. Model fit for dichotomized items also presented a good fit to the data (Spanemberg et al., 2014b).

Statistical analysis

Continuous variables were depicted as mean and standard deviation and categorical as relative frequency. Between-group differences in categorical variables and in continuous variables were analyzed with chi-square tests and Kruskal-Wallis test/one-way ANOVAs respectively.

To test our first objective, the optimal number of latent classes, a series of LCA models with increasing numbers of latent classes were undertaken. The number of classes was defined by comparing k -classes model with $(k-1)$ -class model iteratively using the following model fit indexes: Akaike's Information Criterion (AIC); the Bayesian information criterion (BIC) in which small values correspond to better fit; and the sample-size adjusted BIC (ssabIC). In order to test the number of classes in mixture analysis we used the Lo-Mendell-Rubin (LMR) test and the bootstrapped likelihood ratio test (BLRT). The p-value was used to compare each pair of models (" k " vs. " $k-1$ "), with a low p-value rejecting the $k-1$ class model in favor of the k -class model. The quality of the model was evaluated by entropy criterion, in which the values range from 0 to 1, where values close to 1 indicate good classification. In addition to the goodness of fit

indexes and statistical tests, interpretability was also taken into account in determining the number of classes.

To test objectives 2 and 3, associations between personality classes and QoL and depression dimensions we used Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA). Post-hoc Analysis of Variance (ANOVA) and logistic regressions were used to investigate specific outcomes, using pair-wise Bonferroni adjustment. In all experiments, p values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Objective 1: investigating the number of latent classes

Latent classes containing from one to six classes were fitted to the data. The model fit indexes for each LCA are shown in Table 1. In accordance to the best set of fit indexes (lower BIC and VLMR and LMR aLRT p-values) and with good interpretability the model with four classes was chosen, achieving the following classes: Class 1 (21.5% of the sample) = low “personal/social reserve”, high “perfectionism” and low “irritability”; Class 2 (28.1%) = low personal/social reserve, high perfectionism and high irritability; Class 3 (35.1%) = high levels of all personality styles; Class 4 (15.3%) = high personal/social reserve, low perfectionism and high irritability. The dimension “anxious worrying/sensitivity to others” showed the lowest level of discrimination among classes, presented relatively high endorsement by all classes, with higher endorsement by C3. The other dimensions of the T&P presented higher discrimination among classes: items of personal reserve were endorsed more by C3 and C4; items of perfectionism were endorsed more by C1, C2 and C3; and items of irritability were endorsed more by C2, C3 and C4. Figure 1 depicts the classes according to the T&P items.

Objective 2: investigating the adaptability of latent classes

Results from Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) reveal that quality of life (QoL) dimensions differ among the latent classes (Pillai's Trace = 0.138, $F(15,1179) = 3.810$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.046$) (Table 3). Post-hoc ANOVAs achieved a gradual worsening in all dimensions QoL from Class 1 to Class 4, as

depicted in Figure 2. The patterns followed the same direction in relation to personality functioning (Pillai's Trace = 0.230, F(6,790) = 17.113, p<0.001, η_p^2 = 0.115). Thereby, according to QoL dimensions and the two functioning domains, we named "Resilient" the classes that achieved the higher scores of all domains of the QoL and both functioning domains and "Disordered" the classes with the lower scores in all QoL domains and in both functioning domains. So, we named Class 1 as "Resilient", because it achieved the higher scores of all domains of the QoL e and both functioning domains. Class 2 was called "Resilient Irritable", distinguishing from Class 1 by higher Irritability. Class 3 was named as "Disordered perfectionist", distinguishing from Class 4 ("Disordered") only for higher levels of perfectionism.

The Table 2 shows socio-demographic and clinical features according to personality classes. Briefly, patients from C1 (Resilient) were older, widowed and tended to score less in all instruments of severity of depression and disordered personality styles. Patients from C4 (Disordered) tended to score in reverse, while C2 (Resilient Irritable) and C3 (Disordered Perfectionist) tended to present intermediate values.

Objective 3: investigating associations with depression dimensions and comorbidities

The Table 4 shows the results from Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) among personality classes and symptomatic dimensions of depression. The results reveal that overall depressive symptomatology dimensions differ among the latent classes (Pillai's Trace = 0.196, F(18,1176) = 4.567, p<0.001, η_p^2 = 0.065). Post-hoc Analysis of Variance (ANOVA) for all six dimensions reveal that adapted classes of personality achieved significant lower

scores mainly in insomnia, cognition, appetite and sexual dimensions, with no differences in agitation and just a little difference in the retardation/non-interactiveness dimension between “resilient irritable” and “disordered perfectionist” classes (Figure 4). The strongest difference among resilient and disordered personality classed was achieved in the cognitive dimension (effect size = 0.14).

Table 5 shows results from logistic regression comparing the four classes of personality in relation to psychiatric comorbidities. While only the anxiety disorders had prevalence rates higher than 10% in our sample, only panic/agoraphobia and social anxiety disorders achieved significant differences among classes in the post-hoc analysis. Figure 4 depicts these results, showing again that disordered personality classes showed more anxiety comorbidities than resilient personality classes.

Discussion

Our study found that depressive patients are best classified based on their personality by four distinct latent classes, representing two broad patterns. Resilients and Disordered personality classes were distinctly differentiated in two measures of the adaptability (quality of life and personality functioning). While the larger group of depressive patients was classified as Disordered Perfectionist (35.1%), the classes Resilient (21.5%), Resilient Irritable (28.1%) and Disordered (15.3%) achieved also an expressive prevalence. Our analysis revealed that patients in Disordered classes differed from Resilients classes mainly on the cognitive/pessimism domain, achieved also more comorbidity with anxious disorders. In addition, the personality classes achieved no or minimal distinction on depressive dimensions of melancholic signs/symptoms, confirmed our a priori hypothesis.

Our first step identified four personality classes in those with MDD. The derived classes presented different endorsements in relation to the four T&P styles, achieving a coherent relation with QoL and personality functioning. The more prevalent class was the Disordered perfectionist one, present in more than one third (35.1%) of depressive patients. These results were very similar to Rhebergen and colleagues (Rhebergen et al., 2012), that using the T&P in a latent profile analysis, and who found 34.7% of the patients with the same profile of personality. Thus, although these authors used a FFM nomenclature to describe personality dimensions and included dysthymic patients in the depressive sample, we found similar proportion of depressed patients scoring high in anxious worrying, personal reserve, perfectionism and irritability.

(correspondent to high FFM neuroticism, introversion and conscientiousness and low agreeableness). While the others classes achieved some variations in relation to the Rhebergen classes (who found 5 personality classes), they were similar, with the more discriminant dimension among classes been perfectionism/conscientiousness.

The class with more disordered personality profile (Disordered, 15.3% of the sample) was different to the former mainly by low perfectionism though it has also had slightly lower scores of anxiety/sensitivity. Thereby, the perfectionism showed to be the more “protective” personality dimension, being low just in the more severe non-adapted class. While no others studies have used person-centered approaches in samples with only depressed patients, these results deserve replication.

Resilient personality classes (Resilient 21.5%% and Resilient Irritable 28.1% of the sample) achieved a more favorable clinical profile with less depressive symptoms in almost all dimensions of depression, the same occurring in relation to comorbidities with anxiety disorders (panic/agoraphobia and social anxiety disorders). Our results reinforce the findings of Spinhoven and colleagues (Spinhoven et al., 2012), who found a similar Resilient class of personality being predictive to better outcome in patients with both depressive and anxiety diagnoses in a prospective study. These authors also highlighted the rule of conscientiousness (here seen as perfectionism) as fundamental in predicting the course of emotional disorders, mainly because neuroticism is a more “general” dimension, common to both depressive and anxiety disorders. Several others variable/trait-centered studies have stressed the state effect of the depression, anxiety and others disorders on neuroticism (Ormel et al.,

2004a; Ormel et al., 2004b; Karsten et al., 2012; Jylha et al., 2009), and viewed it as a ubiquitous distress marker. Our results are consistent and reinforce the distinctive rule of the introversion (personal/social reserve) and conscientiousness (perfectionism) constructs in depressed patients, adding the interactive nature of all personality dimensions within each class determining different outcomes.

In relation to dimensions of depressive signs/symptoms, Resilients and Disordered personality classes were distinctive mainly along cognitive dimension. While others dimensions (insomnia, appetite and sexual) also presented lower differences, the more CORE-derived dimensions (“agitation” and “retardation/non-interactiveness”, loading mainly in items relative to observable melancholic signs) achieved no or little discrimination. Although our approach has been dimensional to depressive symptoms, these results are consistent with the Parker assumption (Parker et al., 2005) which relate personality styles to be more relevant to a non-melancholic residual and heterogeneous category of depression. Vrieze and colleagues (Vrieze et al., 2014) also found a CORE-derived independent dimension of depression non-related to personality in an inpatient sample. Thus, although we have not performed a categorical comparison between melancholic and non-melancholic depression, personality classes informed us less about “melancholic” dimensions of depression. On the other hand, our cognitive dimension was composed mainly by BDI items showing large differences among personality classes, and might reflect a pathoplastic effects in those with higher levels of disordered personality styles when depressed (Parker and Crawford, 2007). Thus, the symptomatology of these patients can agglutinate a fuzzy clinical

picture where depressive symptoms, personality styles and coping strategies become difficult to be differentiated, been the “melancholic” psychomotor disturbance less salient.

The discrimination in personality classes within depressed samples may have important clinical implications. Since Disordered classes have a worse global clinical pattern (e. g. in QoL, functioning, depressed symptoms/severity and comorbidity with anxiety disorders), their identification may be informative for future studies about treatment response and prognosis. As individuals with disordered personalities may represent a morbid resistant group of depressed patients (Zuroff et al., 2000; Rector et al., 2000; Bulmash et al., 2009; Spinoven et al., 2012), efforts should be made to promote more adapted personality patterns. Whereas lifespan trends to develop more psychological maturity and adjustment to all normal molar personality dimensions (Soto et al., 2011), these individuals may need specific interventions to minimize the impact of their personality style on the depression. On the other hand, the relation between personality and depression may rescue the importance of classical definition of neurotic depression, including a characterological component, higher chronicity, more anxiety symptoms and developmental factors (Ghaemi, 2013; Parker, 2000). Additionally, the finding that more disordered personality styles are associated with more severe depression and higher “comorbidity” between depression and anxiety disorders brings questions about the boundaries among these diagnoses. Several authors have questioned the current operational definitions that encourage multiple diagnoses, and suggested that the phenomenon of such psychiatric comorbidities could merely reflect an artefact (Maj, 2005; Pincus et al., 2004). Thus, while anxiety disorders

have been found to be highly comorbid with depression (Rush et al., 2005), these extremes of morbid conditions (reflected by the concomitance of both personality disordered styles and mood/anxiety disorders) would represent multiple dimensions of the same psychopathological “entity” in a model of spectrum or continuity (Clark et al., 1994). The identification of the personality style has, thereby, clinical and theoretical implications and should complement the psychiatric assessment.

Our study has some limitations. *First*, although the T&P is a flexible questionnaire allowing to assess up to eight personality styles, we just used the model with four factors, being the broader model with acceptable fit in the CFA in our previous study (Spanemberg et al., 2014b). However, while models with larger number of factors may inform about more specific personality facets (e.g. self-criticism and rejection sensitivity) the fourth-tier factors of the T&P have the advantage of being compatible with four of the five factor of the FFM (Parker et al., 2006), allowing external comparisons. *Second*, all patients were acutely depressed when answering the T&P. As the “state affect of depression” has been associated with higher scores of neuroticism (Ormel et al., 2004a) and therefore perhaps with anxious worrying, mood state may have influenced associations. Nevertheless, studies have reported no or minimal changes in T&P scores related to depressive states (Parker et al., 2006). *Third*, although personality has been related as a vulnerability factor to depression, the cross-sectional design of the current study do not allow causal inferences. Finally, although melancholic depression can be diagnostic just by observable psychomotor disturbance using the CORE measure, younger patients with seeming melancholia might have less distinctive observable psychomotor

alterations, decreasing the CORE accuracy (Parker et al., 2013a). In this way, our strategy of using multiple instruments to study clinical dimensions of depression in addition to increase the amplitude measurement of depression construct would also decrease the limitations of a single instrument.

Our research has also a number of strengths that must be stressed. First, while most researchers studying personality in depression have used instruments measuring “normal” personality dimensions we used a questionnaire built specifically to study personality in depressed patients allowing higher accuracy. Additionally, as opposed to studies using variable-centered approaches, our sophisticated statistical methods using a person-centered approach allowed us to consider personality in its dynamic “real” nature within each class. Lastly, depression heterogeneity was investigating using clinical dimension of depression using several independent measures of signs and symptoms, allowing us to investigate a broad spectrum of the construct.

In conclusion, depression is a broad construct with high clinical heterogeneity and complex relations with personality. A person-centered classification of depressive subjects was able to explain some level of heterogeneity in symptomatic presentation and comorbidity among depressive patients. Future investigations should investigate whether such a classification can offer predictions in terms of other validators such as treatment response and prognosis.

References:

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 106-115.
- Asendorpf, J. B., Borkenau, P., Ostendorf, F. & Van Aken, M. a. G. (2001). Carving Personality Description at its Joints: Confirmation of Three Replicable Personality Prototypes for Both Children and Adults. *Eur J Pers* 15, 169-198.
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R. & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 161, 2163-77.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- Berlim, M. T., Pavanello, D. P., Caldieraro, M. A. & Fleck, M. P. (2005). Reliability and validity of the WHOQOL BREF in a sample of Brazilian outpatients with major depression. *Qual Life Res*, 14, 561-4.
- Black Dog Institute. (1996). *The CORE Assessment of Psychomotor Change: User's Guide Rating Guidelines and Items* [Online]. Sydney: Black Dog Institute. Available: <http://www.blackdoginstitute.org.au>.
- Boyce, P., Parker, G., Barnett, B., Cooney, M. & Smith, F. (1991). Personality as a vulnerability factor to depression. *Br J Psychiatry*, 159, 106-14.
- Bulmash, E., Harkness, K. L., Stewart, J. G. & Bagby, R. M. (2009). Personality, stressful life events, and treatment response in major depression. *J Consult Clin Psychol*, 77, 1067-77.
- Clark, L. A., Watson, D. & Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*, 103, 103-16.
- Fleck, M. P., Poirier-Littre, M. F., Guelfi, J. D., Bourdel, M. C. & Loo, H. (1995). Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 92, 168-72.

- Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L. & Pinzon, V. (2000). [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*, 34, 178-83.
- Ghaemi, S. N. (2013). Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future. *Psychiatry Investig*, 10, 218-224.
- 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, 453-7.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Jylha, P., Melartin, T., Rytsala, H. & Isometsa, E. (2009). Neuroticism, introversion, and major depressive disorder--traits, states, or scars? *Depress Anxiety*, 26, 325-34.
- Karsten, J., Penninx, B. W., Riese, H., Ormel, J., Nolen, W. A. & Hartman, C. A. (2012). The state effect of depressive and anxiety disorders on big five personality traits. *J Psychiatr Res*, 46, 644-50.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O. & Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1113-20.
- Klein, D. N., Kotov, R. & Bufferd, S. J. (2011). Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol*, 7, 269-95.
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F. & Watson, D. (2010). Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 136, 768-821.
- Laenen, A., Alonso, A., Molenberghs, G., Vangeneugden, T. & Mallinckrodt, C. H. (2009). Using longitudinal data from a clinical trial in depression to assess the reliability of its outcome scales. *J Psychiatr Res*, 43, 730-8.
- Lamers, F., De Jonge, P., Nolen, W. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T. & Penninx, B. W. (2010). Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*, 71, 1582-9.

- Lubke, G. H. & Muthén, B. (2005). Investigating population heterogeneity with factor mixture models. *Psychol Methods*, 10, 21-39.
- Magidson, J. & Vermunt, J. K. (2002). Latent class models for clustering: A comparison with K-means. *Can Journal Marketing Res* 20, 37-44.
- Maj, M. (2005). "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry*, 186, 182-4.
- Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B. & Schutte, N. S. (2005). The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *J Psychopathol Behav Ass*, 27, 101-114.
- Martel, M. M., Goth-Owens, T., Martinez-Torteya, C. & Nigg, J. T. (2010). A person-centered personality approach to heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Psychol*, 119, 186-96.
- McCrae, R. R. & Costa, P. T. (1989). More reasons to adopt the Five-Factor Model. *Am Psychol*, 44, 451-452.
- McCrae, R. R. & Costa, P. T., Jr. (1997). Personality trait structure as a human universal. *Am Psychol*, 52, 509-16.
- Merz, E. L. & Roesch, S. C. (2011). A latent profile analysis of the Five Factor Model of personality: Modeling trait interactions. *Pers Individ Dif*, 51, 915-919.
- Ormel, J., Oldehinkel, A. J. & Vollebergh, W. (2004a). Vulnerability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 990-6.
- Ormel, J., Rosmalen, J. & Farmer, A. (2004b). Neuroticism: a non-informative marker of vulnerability to psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39, 906-12.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Wilhelm, K., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P. & Eyers, K. (1994). Defining melancholia: properties of a refined sign-based measure. *Br J Psychiatry*, 164, 316-26.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Mitchell, P. & Wilhelm, K. (1995). Sub-typing depression, III. Development of a clinical algorithm for melancholia and comparison with other diagnostic measures. *Psychol Med*, 25, 833-40.

- Parker, G. & Hadzi-Pavlovic, D. (1996). *Melancholia: a disorder of movement and mood - A Phenomenological and Neurobiological Review*, New York, Cambridge University Press.
- Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry*, 157, 1195-203.
- Parker, G., Malhi, G., Mitchell, P., Wilhelm, K., Austin, M. P., Crawford, J. & Hadzi-Pavlovic, D. (2005). Progressing a spectrum model for defining non-melancholic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 111, 139-43.
- Parker, G., Manicavasagar, V., Crawford, J., Tully, L. & Gladstone, G. (2006). Assessing personality traits associated with depression: the utility of a tiered model. *Psychol Med*, 36, 1131-9.
- Parker, G. & Brotchie, H. (2009). [Major depression invites major concerns]. *Rev Bras Psiquiatr*, 31 Suppl 1, S3-6.
- Parker, G. & Crawford, J. (2009). Personality and self-reported treatment effectiveness in depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 43, 518-25.
- Parker, G., Fletcher, K., Barrett, M., Synnott, H., Breakspear, M., Rees, A. M. & Hadzi-Pavlovic, D. (2010). Inchng toward Bethlehem: mapping melancholia. *J Affect Disord*, 123, 291-8.
- Parker, G. (2013). A case for reprising and redefining melancholia. *Can J Psychiatry*, 58, 183-9.
- Parker, G., Mccraw, S., Blanch, B., Hadzi-Pavlovic, D., Synnott, H. & Rees, A. M. (2013a). Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord*, 144, 199-207.
- Parker, G., Mccraw, S., Fletcher, K., Friend, P. & Futeran, S. (2013b). Validation of a new prototypic measure of melancholia. *Compr Psychiatry*, 54, 835-41.
- Parker, G. B. & Crawford, J. (2007). A spectrum model for depressive conditions: extrapolation of the atypical depression prototype. *J Affect Disord*, 103, 155-63.
- Pincus, H. A., Tew, J. D. & First, M. B. (2004). Psychiatric comorbidity: is more less? *World Psychiatry*, 3, 18-23.
- Rector, N. A., Bagby, R. M., Sagal, Z. V., Joffe, R. T. & Levitt, A. (2000). Self-Criticism and Dependency in Depressed Patients Treated with Cognitive Therapy or Pharmacotherapy. *Cogn Ther Res* 24, 571-584.

- Rhebergen, D., Graham, R., Hadzi-Pavlovic, D., Stek, M., Friend, P., Barrett, M. & Parker, G. (2012). The categorisation of dysthymic disorder: can its constituents be meaningfully apportioned? *J Affect Disord*, 143, 179-86.
- Rush, A. J., Zimmerman, M., Wisniewski, S. R., Fava, M., Hollon, S. D., Warden, D., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Shelton, R. C., Luther, J. F., Thomas, B. & Trivedi, M. H. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *J Affect Disord*, 87, 43-55.
- Salum, G. A., Manfro, G. G. & Fleck, M. P. (2011). What is Not "Effective" in Mild to Moderate Depression: Antidepressants or the Hamilton Rating Scale for Depression? *CNS Spectr.*
- Seger, C. & Corr, P. J. (2012). Prejudice and personality: a role for positive-approach processes? *Behav Brain Sci*, 35, 446-7.
- Skevington, S. M., Lotfy, M., O'Connell, K. A. & Group, W. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*, 13, 299-310.
- Soto, C. J., John, O. P., Gosling, S. D. & Potter, J. (2011). Age differences in personality traits from 10 to 65: Big Five domains and facets in a large cross-sectional sample. *J Pers Soc Psychol*, 100, 330-48.
- Spanemberg, L., Parker, G., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Costa, F., Costa, M. M. & Fleck, M. P. (2014a). Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Temperament & Personality Questionnaire (T&P). *Under Review*.
- Spanemberg, L., Salum, G. A., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Tiecher, R. D., Da Rocha, N. S., Parker, G. & Fleck, M. P. (2014b). Personality Styles in depression: testing reliability and validity of hierarchically structured constructs. *Under Review*.
- Spinhoven, P., De Rooij, M., Heiser, W., Smit, J. H. & Penninx, B. W. (2012). Personality and changes in comorbidity patterns among anxiety and depressive disorders. *J Abnorm Psychol*, 121, 874-84.
- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R. J., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D.,

- Stamp, A. S., Bajs, M., Placentino, A., Barreto, M., McGuffin, P. & Aitchison, K. J. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*, 38, 289-300.
- Uher, R., Perlis, R. H., Placentino, A., Dernovsek, M. Z., Henigsberg, N., Mors, O., Maier, W., McGuffin, P. & Farmer, A. (2012). Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other? *Depress Anxiety*, 29, 1043-9.
- Vrieze, E., Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Hermans, D., Pizzagalli, D. A., Sienaert, P., Hompes, T., De Boer, P., Schmidt, M. & Claes, S. (2014). Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord*, 155, 35-41.
- Wang, J. & Wang, X. (2012). *Structural equation modeling : applications using Mplus* Chichester, UK, Higher Education Press.
- Whiffen, V. E., Parker, G. B., Wilhelm, K., Mitchell, P. B. & Malhi, G. (2003). Parental care and personality in melancholic and nonmelancholic depression. *J Nerv Ment Dis*, 191, 358-64.
- Widiger, T. A. (2011). Personality and psychopathology. *World Psychiatry*, 10, 103-6.
- Widiger, T. A. & Costa, P. T., Jr. (2012). Integrating normal and abnormal personality structure: the Five-Factor Model. *J Pers*, 80, 1471-506.
- Zuroff, D. C., Blatt, S. J., Sotsky, S. M., Krupnick, J. L., Martin, D. J., Sanislow, C. A., 3rd & Simmens, S. (2000). Relation of therapeutic alliance and perfectionism to outcome in brief outpatient treatment of depression. *J Consult Clin Psychol*, 68, 114-24.

Table 1: Latent Classes Analysis parameters in depressed patients.

N classes	Free parameters	Information criteria					Comparison between k vs. k-1		
		LL	AIC	BIC	ssaBIC	Entropy	VLMR p-value	LMR aLRT	PB LRT
2	65	-6712.249	13554.497	13813.78	13604.305	0.851	<0.0001	<0.0001	<0.0001
3	98	-6508.694	13213.38	13604.305	13293.346	0.879	0.0073	0.0075	<0.0001
4	131	-6378.059	13018.117	13540.671	13125.001	0.869	0.0188	0.0194	<0.0001
5	164	-6295.564	12919.129	13573.319	13052.938	0.870	0.6927	0.6937	<0.0001
6	197	-6240.024	12874.049	13659.874	13034.782	0.882	0.6927	0.6937	<0.0001

LL = Loglikelihood; AIC = Bayesian information criterion; ssaBIC = sample-size adjusted BIC; LMR = Lo-Mendell-Rubin test; PB LRT = bootstrapped likelihood ratio test.

Table 2 – Relation among personality classes and quality of life dimension (QoL) and personality functioning.

Dependent variable	Descriptives				ANCOVAs		
	C1 - Resilient (n=88)	C2 - Resilient Irritable (n=111)	C3 - Disordered Perfectionists (n=143)	C4 - Disordered (n=57)	F (3, 395)	p-value	η_p^2
WoL domains – M (SD)							
Physical	.075 (.259) ^a	.031 (.286) ^a	-.012 (.283) ^{a,b}	-.103 (.249) ^b	5,334	.001	.039
Psychological	.211 (.503) ^a	.130 (.511) ^a	-.099 (.517) ^b	-.301 (.457) ^b	16,150	<.0001	.109
Social	.250 (.649) ^a	.211 (.687) ^a	-.169 (.722) ^b	-.343 (.613) ^b	15,177	<.0001	.103
Environmental	.139 (.415) ^a	.100 (.401) ^a	-.065 (.413) ^b	-.226 (.368) ^b	12,921	<.0001	.089
Total	.336 (.811) ^a	.214 (.830) ^a	-.157 (.842) ^b	-.486 (.739) ^b	15,898	<.0001	.108
T&P functioning – M (SD)							
Cooperativeness	.356 (.862) ^a	.127 (.700) ^{a,b}	-.130 (.746) ^b	-.971 (.863) ^c	36.559	<.0001	.217
Effectiveness	.361 (.818) ^a	.130 (.750) ^{a,b}	-.047 (.700) ^b	-.828 (.798) ^c	30.706	<.0001	.189

Note: Values in z-scores. M = mean; SD = standard deviation; η_p^2 = Eta partial square. Same superscript letters in different columns indicate no significant statistical difference; different superscript letters in different columns indicate significant statistical difference at $p<.05$.

Table 3: Socio-demographic and clinical variables according to personality classes.

Clinical Features	C1 - Resilient (n=88)	C2 – Resilient Irritable (n=111)	C3 – Disordered perfectionist (n=143)	C4 – Disordered (n=57)	Statistics	p-value
Age in years – M (SD) ¹	51.1 (11.7) ^a	49.3 (12.0) ^{a,b}	50.1 (9.0) ^{a,b}	46.6 (12.4) ^b	F=2.982	.031*
Female (%) ²	90,9% ^{a,b}	88,3% ^{a,b}	81,8% ^a	96,5% ^b	$\chi^2=9.559$.023*
Years of study – M (SD) ¹	7.7 (3.2)	8.0 (4.0)	6.8 (3.7)	7.0 (2.8)	F=1.591	0.193
Marital Status (%) ²						
Single	17,0% ^a	16,2% ^a	11,9% ^a	14,0% ^a	$\chi^2=19.643$.020*
Married	38,6% ^a	60,4% ^b	60,8% ^b	63,2% ^b		
Separate	23,9% ^a	14,4% ^a	18,2% ^a	17,5% ^a		
Widowed	20,5% ^a	9,0% ^a	9,1% ^a	5,3% ^a		
Employment Status (%) ²						
Employed	16,5%	23,9%	14,3%	17,5%	$\chi^2=17.387$.296
Unemployed	24,7%	17,4%	29,3%	29,8%		
Unwaged domestic work	17,6%	13,8%	11,4%	7,0%		
Student	4,7%	13,8%	7,9%	14,0%		
Retired	17,6%	15,6%	18,6%	17,5%		
Disablement benefit	18,8%	15,6%	18,6%	14,0%		
Social class (%) ²						
Class A/B	28,4%	28,7%	25,2%	24,6%	$\chi^2=1.051$.984
Class C	58,0%	59,3%	59,4%	61,4%		
Class D/E	13,6%	12,0%	15,4%	14,0%		
FH of psychiatry disorder (%) ²	79,3%	89,9%	83,6%	87,7%	$\chi^2=4.820$.185
FH of depression (%) ²	66,7%	72,5%	63,3%	71,9%	$\chi^2=2.875$.411
BDI – M (SD) ¹	28.7 (9.4) ^a	31.2 (9.6) ^a	36.4 (9.8) ^b	39.1 (8.7) ^b	F=19.478	<.001**
HAM-D – M (SD) ¹	18.5 (4.7) ^a	19.5 (5.0) ^{a,b}	21.2 (5.4) ^{b,c}	22.6 (5.6) ^c	F=9.193	<.001**
CORE – M (SD) ³	4.9 (4.9) ^{a,b}	4.0 (4.9) ^{b,c}	5.8 (4.9) ^a	6.3 (5.4) ^a	K=16.324	.001**
T&P dimensions [#] – M (SD) ¹						
AnxWor/SenOth	4.4 (2.1) ^a	5.4 (1.6) ^b	6.5 (1.4) ^c	5.4 (1.8) ^b	F=27.059	<.001**
Personal/Social reserve	3.5 (2.2) ^a	3.4 (1.3) ^a	7.2 (0.8) ^b	6.6 (1.3) ^b	F=204.818	<.001**
Perfectionism	6.2 (1.6) ^a	7.0 (1.1) ^b	7.2 (0.9) ^b	2.9 (1.6) ^c	F=164.873	<.001**
Irritability	2.0 (1.3) ^a	6.1 (1.3) ^b	7.0 (1.2) ^c	6.6 (1.5) ^{b,c}	F=275.605	<.001**

Note: The statistical used were: ¹one-way ANOVA test; ²Chi-square test; and ³Kruskal Wallis test. Post-hoc significant differences by Bonferroni test at p<.05 were indicated by different superscript letters in each row. M = mean; SD = standard deviation; FH = familiar history; BMI = body mass index; CGI = clinical global impression; BDI = Beck depression inventory; HAM-D = Hamilton Rating Scale of Depression. [#]T&P dimensions scores calculated after dichotomization of the items.

*p<.05

**p<.01

Table 4 - Relation among personality classes and dimensions of depression.

Dependent variable	Descriptives				ANCOVAs		
	C1 - Resilient (n=88)	C2 - Resilient Irritable (n=111)	C3 - Disordered Perfectionists (n=143)	C4 - Disordered (n=57)	F (3,395)	p-value	η_p^2
Insomnia	-.271 (.813) ^a	-.054 (.703) ^{a,b}	.118 (.755) ^b	.158 (.788) ^{b,c}	5.869	.001	.043
Retardation/NI	.040 (.880) ^{a,b}	-.118 (.841) ^a	.195 (.815) ^b	.188 (.848) ^{a,b}	3.305	.020	.024
Agitation	-.046 (.797) ^a	-.007 (.719) ^a	.173 (.756) ^a	.286 (.823) ^a	3.322	.020	.025
Cognition	-.480 (.885) ^a	-.210 (.823) ^a	.247 (.885) ^b	.503 (.769) ^b	22.156	.000	.144
Appetite	-.100 (.775) ^a	-.140 (.845) ^a	.121 (.785) ^{a,b}	.270 (.806) ^b	4.712	.003	.035
Sexual	-.134 (.685) ^{a,b}	-.278 (.760) ^a	.008 (.760) ^b	.161 (.616) ^{b,c}	5.717	.001	.042

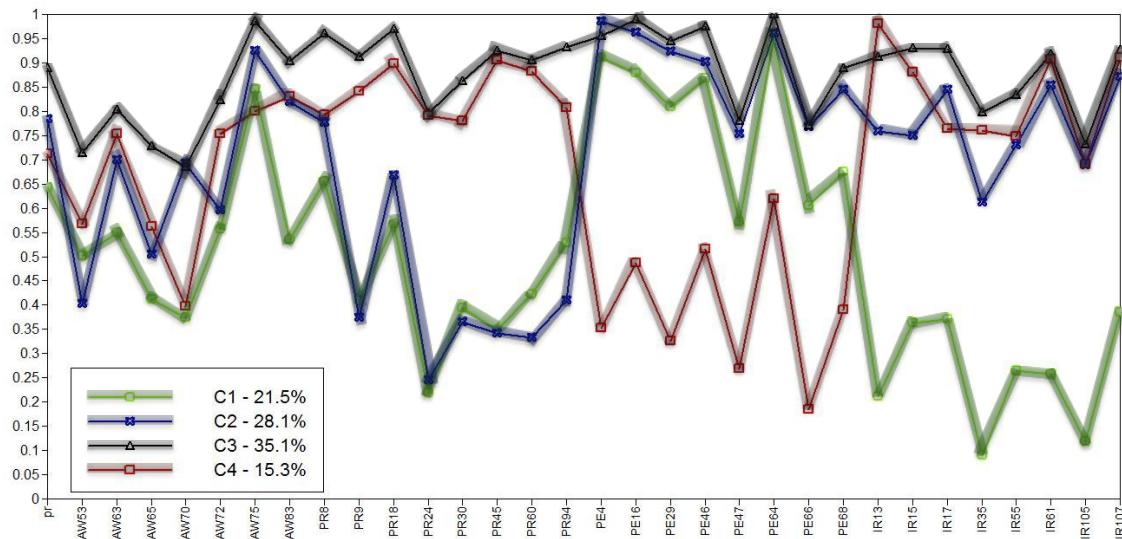
Note: Values in z-scores. NI = non-interactiveness; η_p^2 = Eta partial square. Same superscript letters in different columns indicate no significant statistical difference; different superscript letters in different columns indicate significant statistical difference at $p<.05$.

Table 5 – Anxiety disorders comorbidities among in personality classes.

	C1 - Resilient		C2 –Resilient Irritable		C3 - Disordered Perfectionists		C4 - Disordered		Logistic regression			Odds ratio (Reference C1)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	χ^2	df	p-value	OR - C2 (95% CI)	OR - C3 (95% CI)	OR - C4 (95% CI)
Panic/Ag	21 ^a	23.9	39 ^{a,b}	35.1	63 ^b	44.4	29 ^{b,c}	50.9	14.654	3	.002	1.73 (.92 - 3.23)	2.54 (1.41 - 4.60)	3.30 (1.62 - 6.75)
Social Anx	23 ^{a,b}	26.1	21 ^a	18.9	50 ^{b,c}	35.0	31 ^c	54.4	23.643	3	.000	.66 (.34 - 1.29)	1.52 (.84 - 2.73)	3.37 (1.66 - 6.82)
OCD	11 ^a	12.5	13 ^a	11.7	28 ^a	19.6	10 ^a	17.5	3.828	3	.281	.93 (.39 - 2.19)	1.70 (.80 - 3.62)	1.49 (.59 - 3.77)
PTSD	7 ^a	8.0	13 ^a	11.7	18 ^a	12.6	5 ^a	8.8	1.549	3	.671	1.52 (2.19 - 3.98)	1.65 (.66 - 4.12)	1.10 (.33 - 3.64)
GAD	29 ^a	33.0	57 ^a	51.4	72 ^a	50.3	24 ^a	42.1	8.876	3	.031	2.15 (1.20 - 3.83)	2.063 (1.19 - 3.58)	1.48 (.74 - 2.95)

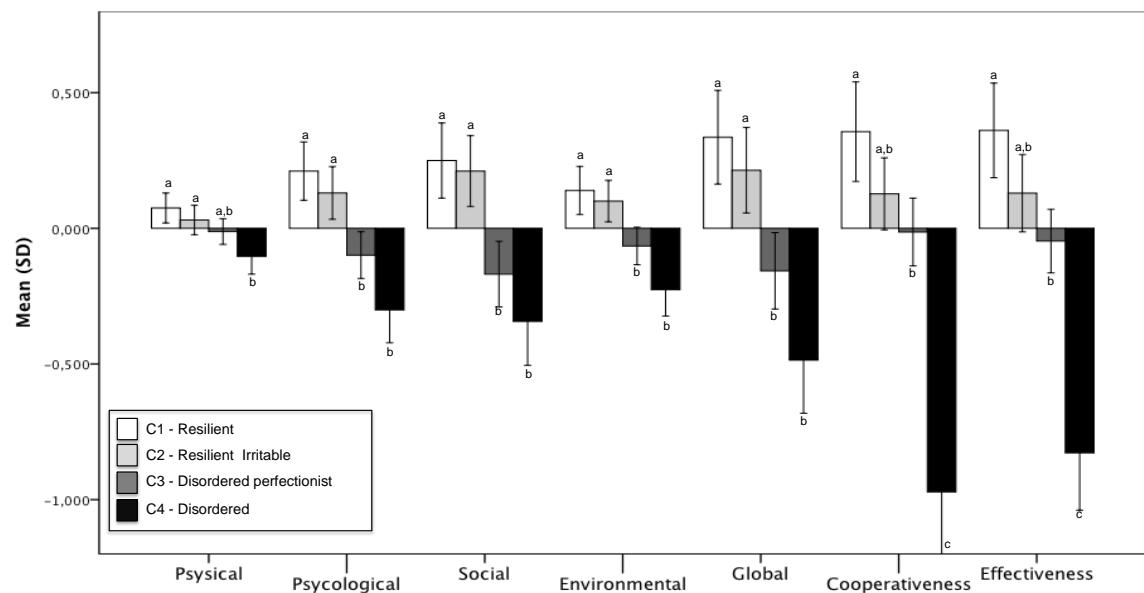
Note: Panic/Ag = Panic/Agoraphobia Disorder; Social Anx = Social Anxiety Disorder; OCD = Obsessive-compulsive Disorder; PTSD = Post-traumatic Stress Disorder; GAD = Generalized Anxiety Disorder; OR = Odds ratio; IC = Confidence Interval; Same superscript letters in different columns indicate no significant statistical difference in Post-hoc analysis; different superscript letters in different columns indicate significant statistical difference at p<.05.

Figure 1. Latent class analysis with the best solution of the four classes in according to the T&P items and factors.



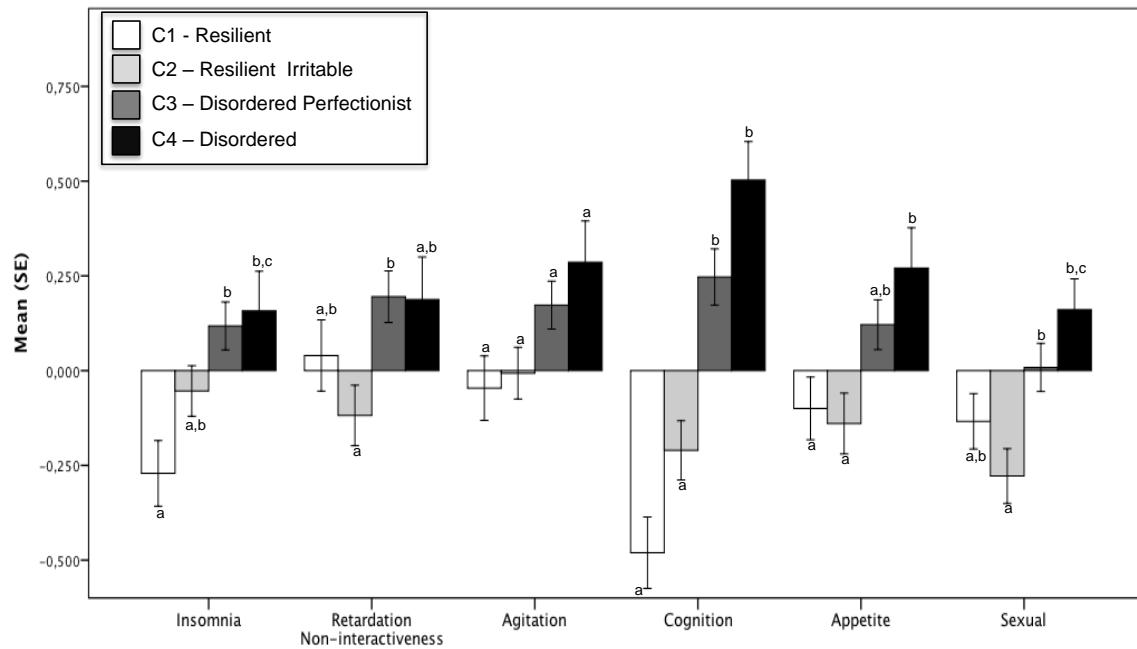
Note: Acronyms in the x-axis represent the T&P factors: AW= Anxious Worrying/Sensitivity to Others; PR= Personal/Social Reserve; PE= Perfectionism; IR= Irritability. The number after each acronym denotes the original item of the T&P. C1 = Class non-reserved/perfectionist/non-irritable; C2= Class non-reserved/perfectionist/irritable; C3 = Class anxious/reserved/perfectionist/irritable; C4 = Class reserved/non-perfectionist/irritable.

Figure 2: Relation among personality classes and quality of life domains and personality functioning.



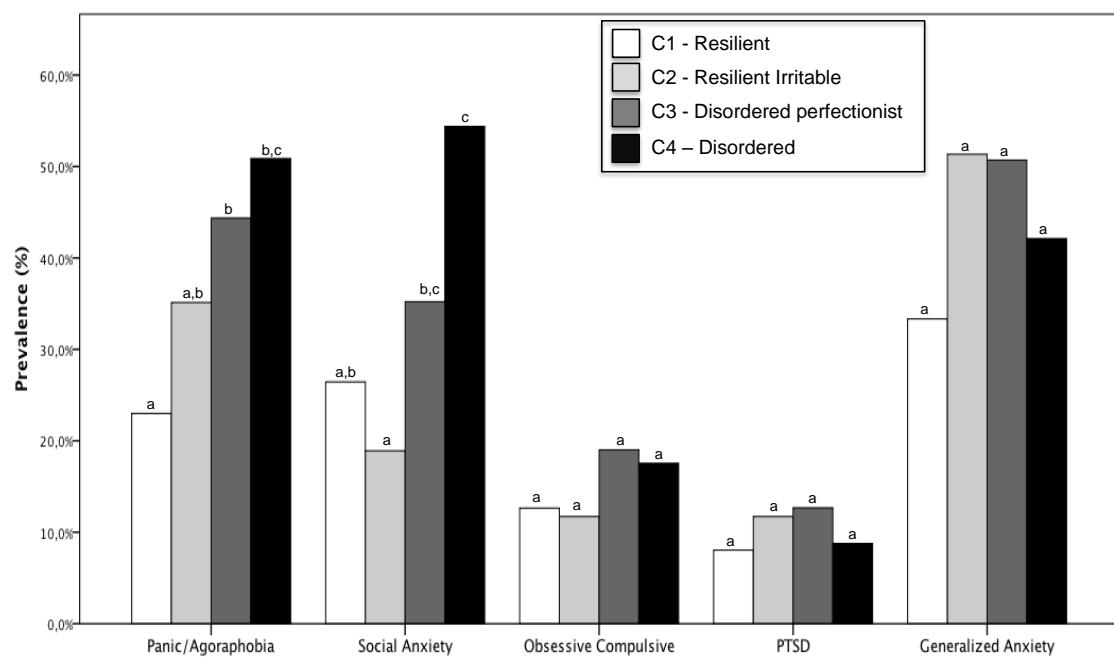
Note: Values in z-score. Same superscript letters in different bars indicate no significant statistical difference; different superscript letters in different bars indicate significant statistical difference at $p < .05$.

Figure 3: Relations among personality classes and dimensions of depression generated by three instruments (BDI, HAM-D and CORE).



Note: Values in z-scores. Same superscript letters in different bars indicate no significant statistical difference; different superscript letters in different bars indicate significant statistical difference at $p < .05$. Items in each dimension: Insomnia (BDI item 16; HAM-D items 5 and 6); Retardation/non-interactiveness (HAM-D item 8; CORE items 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 16 and 17); Agitation (HAM-D items 9 and 10; CORE items 5, 9, 11 and 14); Cognition (BDI items 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13 and 14; HAM-D items 2 and 3); Appetite (BDI items 18 and 19; HAM-D item 12 and 16); Sexual (BDI item 21 and HAM-D item 14).

Figure 4: Relation between personality classes and anxiety disorders.



Note: PTSD: Post-traumatic stress disorder; Same superscript letters in different bars indicate no significant statistical difference; different superscript letters in different bars indicate significant statistical difference at $p < .05$.

8.4. Artigo 4: Biological differences between melancholic and non-melancholic depression sub-typed by the CORE measure

Status: aceito para publicação na *Neuropsychiatric Disease and Treatment*.

Biological differences between melancholic and non-melancholic depression sub-typed by the CORE measure
(Biological differences in depressive sub-types)

Authors:

Lucas Spanemberg^{1,2*}, Marco Antonio Caldieraro¹, Edgar Arrua Vares¹, Bianca Wollenhaupt de Aguiar^{3,4}, Márcia Kauer-Sant'Anna^{3,4}, Sheila Yuri Kawamoto¹, Emily Galvão^{3,4,5}, Gordon Parker⁶, Marcelo P. Fleck^{1,7}

- 1 *Mood Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90035-003, Brazil.*
- 2 *Departamento de Psiquiatria, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90610-000, Brazil.*
- 3 *INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90035-003, Brazil.*
- 4 *Bipolar Disorders Program and Laboratory of Molecular Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - 90035-003, Brazil.*
- 5 *Centro Universitário Medodista - IPA 90420-060 - Brazil*
- 6 *School of Psychiatry, University of New South Wales, and Black Dog Institute, Sydney, NSW 2031, Australia*
- 7 *Neuromodulation Research Clinic, Douglas Mental Health University Institute, Montréal, H4H 1R3, Canada*

* Corresponding author. Psychiatric Unit, 6º andar sul, Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS – 90610-000, Brazil. Phone: (55) 51 – 33203041. e-mail address: lspanemberg@yahoo.com.br (L. Spanemberg).

[Abstract]

Objective: To compare melancholic patients rated by the CORE measure of observable psychomotor disturbance (PMD) with non-melancholic and control subjects across a set of biomarkers.

Methods: Depressed patients were classified as melancholic or non-melancholic by using the CORE measure. Both groups, as well as control subjects, were compared on a set of clinical and laboratory measures. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), of two markers of oxidative stress (protein carbonyl content [PCC] and Thiobarbituric Acid Reactive Substances [TBARS]) and of several immunity markers (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α and IFN- γ) were analyzed.

Results: Thirty three depressed patients and 54 healthy controls were studied. Depressive patients showed higher values of IL-4, IL-6 and PCC than healthy controls. Thirteen or 39% of the depressed patients were assigned as melancholic by the CORE measure. They generated lower INF- γ (compared to non-melancholic depressed patients) and TBARS (compared to both the non-melancholic sub-set and controls) and returned higher IL-6 levels than controls. Both depressive groups generated higher PCC scores than controls, with no difference between melancholic and non-melancholic subsets.

Conclusions: A sign-based measure to rate melancholia was able to replicate and extend biological findings discriminating melancholic depression. Signs of PMD may be a useful diagnostic measure of melancholia.

Significant outcomes:

- Depressive patients differed from healthy controls on three biological parameters, returning higher PCC, IL-4 and IL-6 values.
- Melancholic patients classified by a sign-based measure (CORE) scored lower across lipid oxidative stress (vs. non-melancholic) and immunological (vs. both controls and non-melancholic) markers.
- A sign-based measure (CORE) to sub-type depressive patients demonstrated biological differences across depressive sub-sets and might enhance accuracy of the clinical diagnosis of melancholia.

Limitations:

- The small sample may have limited analytic power.
- All patients were on medication, a potential confounding variable in relation to measuring biological data.
- Younger patients may evidence less PMD, limiting the power of the CORE measure in this population.

Keywords: melancholic depression, oxidative stress, inflammatory cytokines, BDNF

Introduction

Since the introduction of DSM-III in the early eighties, major depressive disorder (MDD) has been conceptualized as a unitary entity.^{1,2} However, there have been a growing number of studies that support revising this model to position melancholia as a distinct depressive sub-type.^{1,3} A number of studies have reported clinical⁴⁻⁸ and biological^{7,9-11} differences between patients with melancholic and non-melancholic depression, and argued for differing underlying pathophysiological processes.¹² However, while there is increasing appreciation of melancholia as a distinct entity¹³, its validity involves more precise clinical and biological definition.

While the melancholic sub-type (also classically known as “endogenous”, “autonomous” or “Type A” depression) has been historically used to name a clinical presentation of depression characterized by specific signs and symptoms (e.g. non-reactivity of mood, anhedonia and psychomotor disturbance), its putative pathophysiology has imputed a large number of potential genetic and others biological determinants.¹⁴ For example, several studies have implicated an abnormal dexamethasone suppression test (DST)^{15,16}, changes in plasma levels of neuroactive amino acids and nitric oxide,¹⁷ hypercortisolism^{11,18} and selective responsivity to physical treatments, as antidepressants drugs¹⁹ and electroconvulsive therapy (ECT).^{20,21} However, others biological markers have been less studied or generated less consistent findings.

Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been reported consistently as low in depressive patients²², but very few studies have compared BDNF in depressive sub-types. While Bus et al. found no differences

between depressive groups²³, Patas et al.²⁴ reported lower levels in non-melancholic depressive patients compared to a control group, but no difference between melancholic and non-melancholic depressive subtypes. There has also been a lack of studies investigating differences in oxidative stress markers between melancholic and non-melancholic depression, though there is a growing body of evidence considering depression as a inflammatory disorder.²⁵

Another growing line of research has involved investigating immune parameters across melancholic and non-melancholic subtypes. However, while several studies have found higher pro-inflammatory immune activation in non-melancholic depression,^{10,26,27} contradictory findings have been reported in relation to inflammatory markers. While IL-6 has been reported to be increased^{11,27,28} or normal²⁹ in melancholic patients, others markers of T helper lymphocyte 1 (Th1) pro-inflammatory response, such as TNF- α and IFN- γ , have been reported as increased,³⁰ non-differentiating^{29,31,32} or decreased^{10,27} in melancholic samples. The same variability in findings is evident to T helper lymphocyte 2 (Th2) anti-inflammatory markers, such as IL-10,^{10,31,33} as well as other Th1 cytokines such as IL-1^{9,29-31,34} and IL-2.^{10,35}

One possible cause of the contradictory results may reflect limited discriminatory power of the symptom-based DSM diagnosis of melancholia, being used in almost all reported studies, and which remains practically unchanged in DSM-5.³⁶ In its classical definition, melancholia has as a 'core' feature observable psychomotor disturbance or PMD (i.e. a sign rather than a symptom).³⁷ In several studies Parker and colleagues demonstrated a sign-based approach as more precise in diagnosing melancholia than symptom-based criteria sets,³⁸ and suggested that the latter may confound interpretation

of investigatory neurobiological studies.³ They developed and validated the CORE measure,³⁸ now one of the most widely used measures to evaluate PMD in melancholia.^{4,5,39-41} However, few studies involving the CORE measure have evaluated biological parameters. Joyce and colleagues (2002) reported that patients with CORE-defined melancholia, but not if sub-typed by DSM-IV criteria, had greater neuroendocrine dysfunction,⁴⁰ with TSH response blunted after thyrotrophin-releasing hormone (TRH) infusion, and having higher afternoon cortisol levels. Mitchell (1996)⁴² reported a higher rate of non-suppression on the dexamethasone suppression test (DST) in melancholic patients defined by the CORE measure, but not by DSM-III criteria. While many studies link depression with immune dysregulation⁴³⁻⁴⁵ via an imbalanced production of pro/anti-inflammatory cytokines, neurotrophin changes^{46,47} and increase of oxidative stress,^{48,49} there are no studies examining these biological markers in relation to the CORE measure. In summary, despite evidence supporting melancholia as a distinctive depressive sub-type, neurobiological differences between melancholic and non-melancholic depression remains unclear.

Therefore, the aim of this study was to compare potential neurobiological parameters of melancholic and non-melancholic depressed patients sub-typed by the CORE and also as compared to controls. The study compares data on three neurobiological parameters not previously studied by the CORE measure: examining neurotrophins (BDNF), oxidative stress (Protein Carbonyl Content [PCC] and Thiobarbituric Acid Reactive Substances [TBARS]), and immune system (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α and IFN- γ) variables.

Methods

Patients and assessment

Depressive patients were recruited at the Mood Disorders Program (PROTHUM), an outpatient facility based at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. A diagnosis of unipolar depression was accorded by DSM-IV criteria and rated by the Mini International Neuropsychiatric Interview, Brazilian version (MINI-Plus).⁵⁰ All depressed patients were classified as melancholic and non-melancholic according to the CORE measure. It evaluates eighteen observable features of melancholia on four-point scales measuring absence ("0") or presence (three levels of severity, from 1 to 3).³⁸ Examples of items include facial non-reactivity, facial apprehension and delay in motor activity. Three authors (LS, MAC e EAV) were trained through video and printed guidelines provided by the Black Dog Institute.⁵¹ A CORE score greater than or equal to 8 was adopted in this study as defining melancholia, according to CORE development studies.⁵² Depressive symptoms were evaluated using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale – HDRS-17.⁵³ A HDRS-17 ≥ 18 was considered as an inclusion criterion for this study, indicating moderate to severe depression.⁵⁴ Exclusion criteria included any history of autoimmune disease, chronic infection or an inflammatory disorder, as well as any severe systemic disease or use of immunosuppressive therapy. We also recruited a control group consisted of 54 healthy volunteers attending the HCPA blood donor center, and who had no current or previous history as well as no first-degree family history of a major psychiatric disorder, including dementia or mental retardation assessed by the non-patient version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

The investigation was approved by the medical ethics committee of the HCPA, and all participants provided written, informed consent. All laboratory tests were performed at the Laboratory of Molecular Psychiatry, HCPA.

Collection and processing of blood

Ten milliliters of blood were collected from each patient and control by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. Immediately after the withdrawal, the blood was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes and serum was aliquoted, labeled and stored at -80°C until assayed.

Cytokine assay

The concentration of serum cytokines was determined by flow cytometry using the BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Th1/Th2/Th17 Human Cytokine kit (BD Biosciences, San Diego, CA). The CBA kit employed allows the discrimination of the following cytokines: interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-17A (IL-17A). Sample processing and data analyses were performed following the manufacturer's guidelines using a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences, San Diego, CA). Results were generated in graphical and tabular format using the BD CBA Analysis Software FCAP Array™ (BD Biosciences, San Diego, CA).

BDNF measurement

Serum concentrations of BDNF were measured by sandwich-ELISA assay using monoclonal antibodies specific for BDNF from R&D Systems (Minneapolis, Minnesota). Human BDNF MAb (Clone 37129), a mouse IgG2a, was used as the capture antibody, and the human BDNF biotinylated MAb

(Clone 37141), a mouse IgG2a, was used as the detection antibody. The amount of BDNF was determined by absorbance at 450 nm with correction at 540 nm and the standard curve demonstrated a direct relationship between optical density (OD) and BDNF concentration.

Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) assay

The levels of lipid peroxidation were measured by the method of TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) using the TBARS assay kit (Cayman Chemical Company, Ann Arbor), according to the manufacturer's instructions. The results are expressed in μM of MDA.

Protein Carbonyl Content (PCC)

Oxidative damage to proteins was analyzed by the determination of carbonyl groups (PCC method - carbonyl content in proteins), as previously described by Levine and colleagues⁵⁵. Analyses were performed in serum samples and the values expressed in nmol/mg of protein.

Statistical Analyses

All analyses were performed using Statistical Package for the Social Science (SPSS) Version 18. The normality of data distribution was examined by the Shapiro-Wilk test.⁵⁶ To analyze the association between dichotomous categorical variables, the chi-square or Fisher's exact test was used. The Student's t test was used to compare means between unpaired groups. The Mann-Whitney U test was used to compare non-parametric variables between two groups. One-way ANOVA followed by the Tukey post-hoc test was used for comparison of parametric variables among three or more groups, and the Kruskal-Wallis test was used for non-parametric variables.

The quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation or median and inter-quartile range, according to the samples' distribution. In all experiments, p values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

Data from a total of 33 depressed patients were analyzed after application of inclusion and exclusion criteria. According to the CORE measure, 13 (39.3%) patients were melancholic. Demographic and clinical variable data are presented in Table 1. There were no significant differences among patient groups in age, female sex, HRSD-17, tobacco lifetime use, body mass index (BMI), time of current episode, number of previous episodes and medication use. While CORE-defined melancholic patients had more psychotic episodes than non-melancholic patients (30.8% vs. 10%), this difference was not significant.

Our first strategy was to compare the biological parameters between the depressed patients (irrespective of depressive sub-set) and the healthy controls. Table 2 data quantify that depressed patients had significantly higher levels than controls on the PCC, IL-4 and IL-6 variables. There were no differences on other examined biological measures.

Laboratory variables for the three groups are presented in Table 3. Non-melancholic patients and controls returned higher INF- γ values than melancholic patients, while the controls and non-melancholic patients did not differ from each other. Melancholic - but not non-melancholic patients - returned higher IL-6 values than controls. Melancholic patients generated lower TBARS

values than non-melancholic patients but there was no difference between the depressive sub-set and control groups. Both depressive groups presented significantly higher PCC values than controls but did not differ between themselves. There was no statistical difference between melancholic and non-melancholic groups in BDNF, IL-2, IL-4, IL-10, TNF α and IL-17 levels.

Discussion

We analyzed biological markers in relation to melancholic and non-melancholic depression so sub-typed by a sign-based measure of melancholia. To our knowledge, this is the first study evaluating inflammatory markers, neurotrophins and oxidative stress in melancholic depression using a sign-based diagnostic tool, the CORE measure. This is also the first study comparing these oxidative stress parameters (TBARS and PCC) irrespective of diagnostic system between melancholic and non-melancholic groups.

First, we compared all depressed patients (irrespective any subdivision) to controls in relation to potential neurobiological markers. We found PCC, IL-4 and IL-6 values higher in the depressive group, replicating previous studies.^{43,57-59} Other measures (BDNF, IL-2, IL-10, IFN- γ , TNF- α and IL-17 level) failed to indicate any differences across groups.

The increase of IL-6 is one of the most consistently replicated findings in depressive patients, confirmed in a meta-analysis of Dowlati et al.,⁴³ which found also an increased value to TNF- α in depressed patients, albeit not replicated in the current study. The higher levels of IL-4 (a T helper lymphocyte 2 [Th2] anti-inflammatory marker) in depressed patients compared to controls is a less consistent finding, with only a few studies so reporting,^{58,59} while a meta-

analysis found no differences.⁴³ In relation to oxidative stress, the increase in carbonyl products (PCC) in our depressive patients replicated a study of Magalhaes and colleagues in unipolar depressed subjects in a population-based sample.⁵⁷ Whereas PCC has been found to be increased in those with a bipolar disorder,^{57,60} more studies need to examine in those with a unipolar depression. Our findings did not replicate the higher values of TBARS⁴⁹ and lower values BDNF⁶¹ in depression reported in previous studies, and may reflect some limitations to our study (discussed below).

Beside the difference between patients with depression and controls in neurobiological parameters described above, we also found biological differences between sub-sets of depressive patients (melancholic and non-melancholic) using the CORE sub-typing measure. While PCC differences between depressive and controls were evident in both depressive sub-groups (with no differences between those sub-sets), in the inflammatory marker IL-6 it was just limited to the melancholic sub-set in comparison to the control group. Moreover, the statistical difference between depressive and controls in IL-4 disappears, whereas emerge differences between depressive subsets in IFN-γ and TABRS, with melancholic achieving lower levels IFN-γ (than both non-melancholic patients and controls) and TBARS (than non-melancholic).

While there were no differences between depressive and controls in the Th1 proinflammatory marker IFN-γ in the initial analysis, we found lower values in melancholic patients when depressive groups were split according to clinical signs of PMD. This finding is consistent with a study by Rothermundt et al.¹⁰ who, using a symptom-based definition of melancholia, found lower IFN-γ and IL-2 levels in melancholic patients. They suggested a decrease of cell-mediated

immunity in melancholic depression, possibly induced by hypercortisolemia, as an explanation. Thereby, while melancholic depression is classically associated with hypercortisolemia⁶² and an increase in the plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH),¹⁸ this increase added to an increase in catecholamines (CAs or the major stress hormones) may systematically inhibit Th1 proinflammatory response (as IFN- γ), while upregulate Th2 anti-inflammatory production (as IL-4).⁶³ A possible explanation for our results is that melancholic depression may be represented by a specific dysregulation of the pro/anti-inflammatory and Th1/Th2 cytokine balance, with sustained hypercortisolemia and CAs increased, which then upregulate IL-6 levels.

Though the initial higher value in IL-4 was not statistically significant when we split depressive group into subsets, this change may reflect our small sample size and limited statistical power. Similarly, the significance of the higher value in IL-6 was limited to melancholic patients when compared with controls with no differences between depressive sub-types when directly compared. Though the increase of IL-6 is a well-established change in depression⁴³ and it is more distinctive in melancholic than non-melancholic patients²⁷. Nevertheless, our small sample sub-sets may have compromised demonstrating any such difference..

Turning to oxidative stress markers, the difference in PCC was sustained in both depressive sub-sets when compared to controls, with no difference between sub-sets. Thereby, as PCC was not able to discriminate depressive sub-groups, it may more be a reflection of 'depression' than of depressive 'sub-type'. In addition, PCC is not only a sign of oxidative stress, but also of a protein dysfunction. Carbonyl products are altered in a number of systemic

diseases, including Alzheimer Disease, inflammations and diabetes,⁶⁴ and they are increased consistently in bipolar disorder,⁵⁷ and may simply be a unspecific marker of disease. Thereby, PCC may be seen as a sign of activity of mood disorders, not a marker of a specific sub-category. In the other hand, we found an initially counterintuitive decrease in TBARS, a measure of lipid oxidative stress, in melancholic patients in comparison with non-melancholic group. Most studies have found no changes⁵⁷ or reported an increase^{48,65,66} of TBARS in depression. To our knowledge, no previous studies have investigated TBARS in melancholic depression, and this result clearly warrants replication as it may represent an indirect peripheral metabolic difference in depressive sub-sets. TBARS is a marker of lipid oxidation, and is altered according to metabolic status.⁶⁷ However, our sample sub-typed by PMD did not differ regarding BMI. Previous studies used symptoms to sub-type depressive patients (where non-melancholic sub-sets may include atypical depression) and differentiate by patterns of changes in weight and appetite (increased in atypical depression and decreased in melancholia). For instance, Lamers et al.²⁶ found minimal or no differences between melancholic patients and healthy controls across several metabolic parameters, although the melancholic patients had lower values for some variables (waist circumference and BMI). On the other hand, atypical (non-melancholic) depression was associated with much higher metabolic dysregulation compared with both melancholic patients and controls. In that study, Lamers used a modified way to rate depressive subsets, with symptoms of weight and appetite distinctly differentiating the subgroups of depression. Although we did not evaluate atypical depression and other metabolic markers in our study, and BMI values were no different between sub-

sets, others metabolic differences in depressive sub-sets might be a putative explanation for this finding.

Most studies examining biological differences (including inflammatory markers) in melancholic patients have made comparisons with symptoms-defined groups of non-melancholic depression, atypical depression or non-depressive controls.^{9-11,18,27,29-32,34,35,68} Such studies have generally reported hypercortisolemia and other hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis changes in melancholic patients^{11,18,32,34,69} but contradictory or less robust results in relation to inflammatory markers. These contradictory results may therefore reflect limitations of symptom-based criteria in accurately discriminating the melancholic depressive sub-type.⁷⁰ Our results bring a contribution, demonstrating that a sign-based criteria set might help to refine the diagnosis of melancholia, and advancing in the search for biological determinants of depressive disorder, with potential implications.

Our study had a number of limitations. First, the sample was small, limiting statistical power. Second, all patients were taking psychiatric medications. Though no differences among groups were found in medication classes, antidepressants and neuroleptic medications may change inflammatory biomarkers,^{10,71} levels of BDNF⁴⁶ and oxidative stress parameters.^{49,66,72} Third, others potential variables associated with changes in biomarkers were not evaluated, such as nutritional status⁷³ and menstrual cycle.⁷⁴ Fourth, though observational rating of PMD is necessary to use the CORE measure, observable PMD has been held to be less distinctive in younger patients with seemingly true melancholic depression, while valid rating of PMD requires observing patients at or near the nadir of their depressive episode.⁶ While

auxiliary tools are being developed to complement the assessment, such as the Sydney Melancholia Prototype Index (SMPI),⁶ only the CORE measure was used in the current study.

In conclusion, diagnoses such as major depression comprise sub-set depressive conditions and there is evidence that each may evidence differing causes, illness trajectories and treatment responses. Valid identification of one historically-weighted sub-set condition (i.e. melancholia) may be clinically helpful and our results add to the body of evidence suggesting this differentiation may contribute to understanding underlying neurobiology. Though psychiatry disorders are generally defined by symptoms, clinically observable signs can compose a more accurate diagnosis to melancholia and should be considered in future research studies.

References:

1. Fink M, Bolwig TG, Parker G, Shorter E. Melancholia: restoration in psychiatric classification recommended. *Acta Psychiatr Scand*. Feb 2007;115(2):89-92.
2. Roth M. Unitary or binary nature of classification of depressive illness and its implications for the scope of manic depressive disorder. *J Affect Disord*. Apr 2001;64(1):1-18.
3. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry*. Aug 2000;157(8):1195-1203.
4. Caldieraro MA, Baeza FL, Pinheiro DO, Ribeiro MR, Parker G, Fleck MP. Clinical differences between melancholic and nonmelancholic depression as defined by the CORE system. *Compr Psychiatry*. Jan 2013;54(1):11-15.
5. Snowdon J. Should psychomotor disturbance be an essential criterion for a DSM-5 diagnosis of melancholia? *BMC psychiatry*. 2013;13:160.
6. Parker G, McCraw S, Blanch B, Hadzi-Pavlovic D, Synnott H, Rees AM. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord*. Jan 25 2013;144(3):199-207.
7. Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. Dec 2010;71(12):1582-1589.
8. Gili M, Roca M, Armengol S, Asensio D, Garcia-Campayo J, Parker G. Clinical patterns and treatment outcome in patients with melancholic, atypical and non-melancholic depressions. *PLoS One*. 2012;7(10):e48200.
9. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*. Mar 2001;63(1-3):93-102.
10. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2001;251(2):90-97.

11. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, Martinac M, Marcinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF-alpha and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry research*. Jun 30 2012;198(1):74-80.
12. Gold PW, Chrousos GP. Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRH, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular psychiatry*. Jun 2013;18(6):632-634.
13. Parker G, Fink M, Shorter E, et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*. Jul 2010;167(7):745-747.
14. Parker G, Hyett MP, Friend P, Hadzi-Pavlovic D. Does age impact on rating melancholic and non-melancholic depressive symptoms? *J Affect Disord*. May 2013;147(1-3):318-324.
15. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of general psychiatry*. Jan 1981;38(1):15-22.
16. Davidson J, Lipper S, Zung WW, Strickland R, Krishnan R, Mahorney S. Validation of four definitions of melancholia by the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatry*. Oct 1984;141(10):1220-1223.
17. Lu YR, Fu XY, Shi LG, et al. Decreased plasma neuroactive amino acids and increased nitric oxide levels in melancholic major depressive disorder. *BMC psychiatry*. Apr 27 2014;14(1):123.
18. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 4 2000;97(1):325-330.
19. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Prediction of response to antidepressant medication by a sign-based index of melancholia. *Aust NZ J Psychiatry*. Mar 1993;27(1):56-61.
20. Hickie I, Parsonage B, Parker G. Prediction of response to electroconvulsive therapy. Preliminary validation of a sign-based typology of depression. *Br J Psychiatry*. Jul 1990;157:65-71.

21. Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H. Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry*. Jul 1996;169(1):68-74.
22. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular psychiatry*. Aug 20 2013.
23. Bus BA, Molendijk ML, Penninx BW, et al. Low serum BDNF levels in depressed patients cannot be attributed to individual depressive symptoms or symptom cluster. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. Nov 13 2013.
24. Patas K, Penninx BW, Bus BA, et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain, behavior, and immunity*. Feb 2014;36:71-79.
25. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Apr 29 2011;35(3):676-692.
26. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular psychiatry*. Jun 2013;18(6):692-699.
27. Dunjic-Kostic B, Ivkovic M, Radonjic NV, et al. Melancholic and atypical major depression--connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jun 3 2013;43:1-6.
28. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry research*. Oct 1993;49(1):11-27.

29. Marques-Deak AH, Neto FL, Dominguez WV, et al. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*. Jan-Feb 2007;41(1-2):152-159.
30. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Ringel K. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jan 10 2012;36(1):169-175.
31. Huang TL, Lee CT. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry and clinical neurosciences*. Aug 2007;61(4):415-420.
32. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. Jun 2012;18(6):692-699.
33. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain, behavior, and immunity*. Oct 2012;26(7):1180-1188.
34. Kaestner F, Hettich M, Peters M, et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord*. Aug 2005;87(2-3):305-311.
35. Schlatter J, Ortuno F, Cervera-Enguix S. Lymphocyte subsets and lymphokine production in patients with melancholic versus nonmelancholic depression. *Psychiatry research*. Oct 30 2004;128(3):259-265.
36. American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
37. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Boyce P, et al. Classifying depression by mental state signs. *Br J Psychiatry*. Jul 1990;157:55-65.

38. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, et al. Defining melancholia: properties of a refined sign-based measure. *Br J Psychiatry*. Mar 1994;164(3):316-326.
39. Parker G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007(433):21-30.
40. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, et al. Melancholia: definitions, risk factors, personality, neuroendocrine markers and differential antidepressant response. *Aust N Z J Psychiatry*. Jun 2002;36(3):376-383.
41. Attu SD, Rhebergen D, Comijs HC, Parker G, Stek ML. Psychomotor symptoms in depressed elderly patients: assessment of the construct validity of the Dutch CORE by accelerometry. *J Affect Disord*. Mar 2012;137(1-3):146-150.
42. Mitchell P. Validity of the CORE: I. A neuroendocrinological strategy. In: Parker G, Hadzi-Pavlovic D, eds. *Melancholia: a disorder of movement and mood*. New York: Cambridge University Press; 1996:138–148.
43. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. Mar 1 2010;67(5):446-457.
44. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotoxicity research*. Feb 2011;19(2):308-318.
45. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. May 1 2009;65(9):732-741.
46. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular psychiatry*. Nov 2011;16(11):1088-1095.
47. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2012;7(8):e42676.
48. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term

- antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human psychopharmacology*. Mar 2007;22(2):67-73.
49. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. Sep 2008;11(6):851-876.
50. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22:106-115.
51. Black Dog Institute. The CORE Assessment of Psychomotor Change: User's Guide Rating Guidelines and Items. 1996; <http://www.blackdoginstitute.org.au>.
52. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, et al. Sub-typing depression, III. Development of a clinical algorithm for melancholia and comparison with other diagnostic measures. *Psychol Med*. Jul 1995;25(4):833-840.
53. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Feb 1960;23:56-62.
54. Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M, Boerescu DA, Attiullah N, Toba C. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry*. Oct 2012;73(10):1287-1291.
55. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*. 1990;186:464-478.
56. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52(3-4):591-611.
57. Magalhaes PV, Jansen K, Pinheiro RT, et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. Sep 2012;15(8):1043-1050.
58. Pavon L, Sandoval-Lopez G, Eugenia Hernandez M, et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *Journal of neuroimmunology*. Mar 2006;172(1-2):156-165.

59. Hernandez ME, Mendieta D, Martinez-Fong D, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. Dec 2008;18(12):917-924.
60. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. Feb 2011;45(2):156-161.
61. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Goncalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Molecular psychiatry*. Dec 17 2013.
62. Carroll BJ, Greden JF, Feinberg M, et al. Neuroendocrine dysfunction in genetic subtypes of primary unipolar depression. *Psychiatry research*. Jul 1980;2(3):251-258.
63. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*. Jun 2006;1069:62-76.
64. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*. 2003;329(1-2):23-38.
65. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord*. Dec 20 2012;143(1-3):34-38.
66. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. Apr 2001;64(1):43-51.
67. Papandreou C, Schiza SE, Tzatzarakis MN, et al. Effect of Mediterranean diet on lipid peroxidation marker TBARS in obese patients with OSAHS under CPAP treatment: a randomised trial. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. Sep 2012;16(3):873-879.

68. Hickie I, Hickie C, Lloyd A, Silove D, Wakefield D. Impaired in vivo immune responses in patients with melancholia. *Br J Psychiatry*. May 1993;162:651-657.
69. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. Feb-Mar 2011;73(2):114-126.
70. Parker G, Brotchie H. [Major depression invites major concerns]. *Rev Bras Psiquiatr*. May 2009;31 Suppl 1:S3-6.
71. Sutcigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clinical & developmental immunology*. 2007;2007:76396.
72. Jeding I, Evans PJ, Akanmu D, et al. Characterization of the potential antioxidant and pro-oxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochemical pharmacology*. Jan 31 1995;49(3):359-365.
73. Huang CJ, Fwu ML. Degree of protein deficiency affects the extent of the depression of the antioxidative enzyme activities and the enhancement of tissue lipid peroxidation in rats. *The Journal of nutrition*. May 1993;123(5):803-810.
74. Cubeddu A, Bucci F, Giannini A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. May 2011;36(4):523-530.

Table 1. Socio-demographic and clinical variables for depressive and control groups.

	CORE subtypes			p Value
	Control (n=54)	Non-melancholic (n=20)	Melancholic (n=13)	
Age (years)	47.4 ± 9.97	48.4 ± 7.7	52.8 ± 10.7	.20 ^c
Female gender	74.1%	90.0%	76.9%	.33 ^a
HDRS	NA	21.8 ± 2.9	22.6 ± 2.9	.81 ^b
Lifetime tobacco use	NA	55%	53.8%	1.0 ^a
BMI	NA	26.4 ± 3.9	27.4 ± 4.4	.51 ^b
Psychotic depression	-	10 %	30.8%	.18 ^a
CORE (mean)	NA	3.4 ± 2.5	13.1 ± 5.0	<.001 ^d
Time current episode (average months)	-	20.0 ± 18.1	29.0 ± 36.3	.65 ^d
Number of episodes	0	6.7 ± 7.9	4.3 ± 4.7	.43 ^d
Proportion on				
Any AD	0	90%	84.6%	1.0 ^a
TCAs	0	50.0%	53.8%	1.0 ^a
SSRIs	0	65.0%	53.8%	.41 ^a
Other AD	0	12.1%	0 %	.13 ^a
Lithium	0	15.0%	23.1%	.65 ^a
Anticonvulsivant	0	45.0%	46.2%	1.0 ^a
Antipsychotics	0	25.0%	38.5%	.46 ^a

Analysis in age and gender comparing three groups: control, non-melancholic and melancholic groups; All others variables were analyzed comparing two groups, non-melancholic vs. melancholic. Values displayed as mean ± standard deviation or percentage; NA: Not Assessed; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; BMI: Body Mass Index; AD- antidepressant; TCAs- tricyclic antidepressants; SSRIs- Selective serotonin re-uptake inhibitors; a= Chi-Square Fisher's Exact Test; b= t test; c= ANOVA oneway; d= Mann-Whitney U Test.

Table 2. Serum biological data comparing depressive vs. control groups.

	Control (n=54)	Depressive (n=33)	p
BDNF	25.11 (± 7.76)	26.10 (± 7.40)	0.560
TBARS	10.26 (4.00)	10.26 (4.66)	0.871
PCC	0.03 (0.03)	0.69 (0.05)	<0.001**
IL-2	0.25 (0.08)	0.27 (0.11)	0.578
IL-4	0.64 (0.21)	0.75 (0.30)	0.026*
IL-6	0.88 (0.69)	1.28 (1.27)	0.004**
IL-10	0.37 (0.26)	0.32 (0.28)	0.564
TNFα	0.98 (0.30)	0.99 (0.26)	0.997
IFNγ	1.64 (0.34)	1.60 (0.29)	0.316
IL-17	12.84 (17.18)	7.87 (9.50)	0.089

BDNF = Displayed as mean \pm standard deviation; others variables displayed as median and interquartile range. The statistical used were: one-way ANOVA test (for BDNF) and Kruskal Wallis test for others variables. BDNF – brain derived neurotrophic factor; TBARS thiobarbituric acid reactive substances; PCC – protein carbonyl content; IL-2 – interleukin 2; IL-4 – interleukin 4; IL-6 – interleukin 6; IL-10 – interleukin 10; IL-17 – interleukin 17; TNF α – tumor necrosis factor α ; IFN γ – interferon γ .

*p<.05

**p<.005

Table 3. Serum biological data returned by CORE-defined melancholic and non-melancholic sub-sets and in comparison to control group

	Subtypes according to CORE Model			p Value	Post-hoc differences
	Control (n=54)	Non-melancholic (n=20)	Melancholic (n=13)		
BDNF	25.11 ± 7.76	25.8 ± 7.5	26.5 ± 7.4	0.80	-
TBARS	10.26 (4.00)	10.93 (5.66)	8.93 (2.66)	0.03*	NM > M
PCC	0.03 (0.03)	0.06 (0.03)	0.06 (0.08)	<0.001**	C < (NM = M)
IL-2	0.25 (0.08)	0.27 (0.12)	0.24 (0.07)	0.65	-
IL-4	0.64 (0.21)	0.75 (0.20)	0.81 (0.37)	0.06	-
IL-6	0.88 (0.69)	1.28 (1.10)	1.45 (2.55)	0.01*	C<M
IL-10	0.37 (0.26)	0.28 (0.52)	0.34 (0.25)	0.84	-
TNFα	0.98 (0.30)	0.97 (0.29)	1.02 (0.35)	0.69	-
IFNγ	1.64 (0.34)	1.64 (0.72)	1.45 (0.39)	0.01*	(C=NM) > M
IL-17	12.84 (17.18)	7.51 (9.7)	7.99 (10.02)	0.22	-

All analysis comparing three groups: control, non-melancholic and melancholic groups according to the two models. BDNF = Displayed as mean ± standard deviation; others variables displayed as median and interquartile range. The last column show the post-hoc comparison among groups according one-way ANOVA test (for BDNF) or Kruskal Wallis test for others variables. BDNF – brain derived neurotrophic factor; TBARS thiobarbituric acid reactive substances; PCC – protein carbonyl content; IL-2 – interleukin 2; IL-4 – interleukin 4; IL-6 – interleukin 6; IL-10 – interleukin 10; IL-17 – interleukin 17; TNF α – tumor necrosis factor α ; IFN γ – interferon γ ; NM – non-melancholic group; M – melancholic group; C – control group.

*p<.05

**p<.005

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da depressão envolve múltiplos aspectos, englobando diversas disciplinas e questões epistemológicas fundamentais. Essa Tese foi composta por quatro artigos que visaram a contribuir no estudo da heterogeneidade do transtorno depressivo do ponto de vista clínico e biológico.

O primeiro artigo (Spanemberg et al., 2014a) descreveu o processo de tradução e adaptação transcultural do *Temperament e Personality Questionnaire* (T&P) para o nosso idioma. Uma vez que a testagem e a replicabilidade de modelos na ciência dependem em grande parte do uso correto de instrumentos de pesquisa, o processo de adaptação de instrumentos é etapa fundamental. Assim, esse artigo descreve uma etapa algumas vezes negligenciada em pesquisa, na qual o T&P foi traduzido e adaptado utilizando uma rigorosa metodologia padronizada internacionalmente e contando com a colaboração de seu autor original, assegurando que o instrumento conta com uma estrutura semântica similar ao seu original.

O segundo artigo (Spanemberg et al., 2014b) estende o anterior contribuindo no processo de validação da versão traduzida e adaptada do T&P em uma amostra brasileira de pacientes deprimidos. Enquanto esse instrumento tem sido utilizado em muitos estudos em sua versão australiana, a validação de seu uso é um processo contínuo e envolve a replicação dos achados dos estudos iniciais. Assim, na avaliação das propriedades psicométrica do instrumento, pela primeira vez foi utilizado a Análise Fatorial Confirmatória (CFA) para todos os seus níveis hierárquicos, além de sua

estrutura multinível ser testada internamente (nas correlações internas entre seus 7 níveis) e externamente (nas correlações com os construtos de qualidade de validade e gravidade da depressão). Assim, além de viabilizar o uso desse instrumento no nosso meio, esse artigo também trouxe contribuições psicométricas originais, utilizando técnicas estatísticas robustas, como a modelagem de equações estruturais (SEM) para testar a associação entre o T&P e outros construtos latentes. Os resultados mostraram que nem todos os níveis do instrumento apresentaram propriedades psicométricas aceitáveis, demonstrando o quanto necessário é o processo de validação antes do uso clínico de um instrumento. Sintonizado com a perspectiva da psicometria contemporânea de que o processo de validação de um instrumento é um processo interminável e que está sempre sendo realizado quando um instrumento é novamente utilizado (Streiner and Norman, 2008), esse estudo abre caminho para futuros estudos de replicação e aprofundamento do uso do T&P.

O terceiro artigo (Spanemberg et al., 2014c) utilizou os achados dos dois precedentes para avançar no estudo da heterogeneidade da depressão a partir do estudo da personalidade. Assim, essa tese também apresenta um modelo sequencial no desenvolvimento de pesquisa, iniciando pelo processo de adequada viabilização técnica de um instrumento até sua efetiva utilização. Nesse artigo, foram utilizadas técnicas estatísticas complexas a fim de estudar dois construtos igualmente complexos: personalidade e depressão. Assim, nós utilizamos a análise de classes latentes (LCA) para encontrar grupos de pacientes deprimidos que compartilhavam características de personalidade semelhantes. Quatro classes diferentes

classes de “estilos” de personalidade foram encontradas, sendo elas nominadas como resilientes e desordenadas de acordo com sua relação com o construto de qualidade de vida e por uma escala de funcionamento da personalidade. Essas classes foram então avaliadas em relação a seis diferentes dimensões de sinais/sintomas depressivos, confirmando a hipótese de que estilos de personalidade compostos por combinações de escores altos de ansiedade, reserva pessoal/social e irritabilidade e escores baixos de perfeccionismo, apresentavam maior gravidade e mais comorbidades psiquiátricas. A dimensão cognitiva da depressão foi a que mais diferenciou as classes resilientes e desordenadas de personalidade, ao mesmo tempo que as dimensões depressivas mais características de sinais/sintomas de melancolia foram pouco ou nada discriminativas. Isso corrobora a ideia de Parker, de que os estilos mais desordenados de personalidade estão associados ao desenvolvimento de depressões com características não-melancólicas. As classes de personalidade também demonstraram a presença ubíqua de altos escores de neuroticismo (instabilidade emocional ou preocupação ansiosa/sensibilidade aos outros) na depressão, ao mesmo tempo que outras dimensões, como o perfeccionismo, foram mais discriminativas entre diferentes classes de pacientes. Esse estudo também reforça que uma abordagem estatística “centrada no sujeito” (como a LCA) pode ser complementar a abordagem tradicional centrada nas variáveis. Isso é, além de avaliar as dimensões isoladas da personalidade em relação a depressão, a LCA gera classes que consideram essas dimensões de personalidade existindo e interagindo de uma maneira dinâmica e não-linear, o que é mais próximo do que realmente ocorre na “vida real”.

O quarto artigo (Spanemberg et al., 2014d) desenvolveu um outro aspecto do estudo da heterogeneidade da depressão. Aqui, subtipos depressivos foram considerados de uma maneira categórica, a partir de uma classificação clínica que avalia “sinais” (e não sintomas) de alteração da psicomotricidade (a medida “CORE”), característicos da descrição clássica de “depressão melancólica”. Assim, pacientes deprimidos foram subtipados como melancólicos e não-melancólicos segundo o CORE, sendo comparados juntamente com um grupo de controles saudáveis em uma série de parâmetros biológicos. Esse estudo trouxe duas contribuições principais: a primeira foi a replicação de estudos anteriores em relação a diferenças biológicas entre pacientes deprimidos e controles. Neste estudo, pacientes deprimidos apresentaram maiores valores de um marcador de estresse oxidativo (PCC) e de dois marcadores inflamatórios (interleucinas quatro e seis – IL-4 e IL-6), em linha com achados de estudos prévios. A segunda contribuição foi um achado original de que pacientes deprimidos subtipados apenas por sinais de alterações da psicomotricidade diferiram em relação a um marcador de estresse oxidativo (TBARS, menor em melancólicos) e um marcador inflamatório (INF- γ , menor em melancólicos). Enquanto esse estudo foi o primeiro a comparar marcadores de estresse oxidativo entre melancólicos e não melancólicos, o achado de menor ativação inflamatória na melancolia vai ao encontro de estudos baseados em sintomas comparando pacientes melancólicos e não-melancólicos. Assim, esse trabalho reforça a utilidade da avaliação de sinais de melancolia numa medida clínica operacionalizada como possível ferramenta complementar a avaliação de sintomas subtipagem do transtorno depressivo.

Em suma, os trabalhos aqui apresentados trazem contribuições importantes que avançam no estudo da heterogeneidade clínica e biológica do transtorno depressivo, replicando achados prévios e apontando direções promissoras de aprofundamento. Salienta-se que em ambos os estudos que investigaram a heterogeneidade da depressão foram utilizadas estratégias de classificação da depressão para além das categorias diagnósticas usuais do sistema DSM, seja na utilização de uma abordagem dimensional (no artigo 3), ou seja na utilização de uma recategorização alternativa (no artigo 4). Assim, esses estudos também vão ao encontro das recomendações do sistema RDoC (Cuthbert and Insel, 2013), sem desconsiderar as conquistas do sistema classificatório atualmente predominante, mas visando sua transformação na direção de construtos psicopatológicos com maior validade.

1. Spanemberg, L., Parker, G., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Costa, F.,
Costa, M. M. & Fleck, M. P. (2014a). Translation and cross-cultural
adaptation of the Temperament & Personality Questionnaire into
Brazilian Portuguese. *Trends Psychiatry Psychother - In Press*
2. Spanemberg, L., Salum, G. A., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Tiecher, R.
D., Da Rocha, N. S., Parker, G. & Fleck, M. P. (2014b). Personality
Styles in depression: testing reliability and validity of hierarchically
structured constructs. *Pers Individ Dif*, 70, 72-79.
3. Streiner, D. L. & Norman, G. R. (2008). *Health measurement scales : a
practical guide to their development and use*, Oxford ; New York,
Oxford University Press.

4. Spanemberg, L., Salum, G. A., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Becker, F.,
Parker, G. & Fleck, M. P. (2014c). Personality styles and
heterogeneity in major depression: a person-centered analysis study.

Submitted.

5. Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., Vares, E. A., Aguiar, B. W., Kauer-
Sant'anna, M., Kawamoto, S. Y., Galvão, E., Parker, G. & Fleck, M. P.
(2014d). Biological differences between melancholic and non-
melancholic depression sub-typed by the CORE measure.

Neuropsych Dis Treat - in press

6. Cuthbert, B. N. & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric
diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*, 11, 126.

10. ANEXOS

Material complementar e outras produções durante o período de doutorado.

10.1. Anexo 1: material complementar do artigo 1.

Supplementary table. Original Version, Translation, Reconciliation, Back Translation and Final Version of T&P.

Original	Translation 1	Translation 2	Reconciliation	Back Translation	Final
() Not true at all	() Não verdadeiro de qualquer modo	() Totalmente falso	() Completamente não-verdadeiro	() False	() Falso
() Slightly true	() Pouco verdadeiro	() Um pouco verdadeiro	() Pouco verdadeiro	() Somewhat true	() Pouco verdadeiro
() Moderately true	() Moderadamente verdadeiro	() Moderadamente verdadeiro	() Moderadamente verdadeiro	() Slightly true	() Moderadamente verdadeiro
() Very true	() Muito verdadeiro	() Completamente verdadeiro	() Muito verdadeiro	() Very true	() Muito verdadeiro
1. I have more good qualities than bad ones	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos	Eu tenho mais qualidades boas do que ruins	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos	1. I have more good qualities than bad ones.	1. Eu tenho mais qualidades do que defeitos.
2. I am usually the "energiser" at parties	2. Eu geralmente sou o "energizador" em festas	Eu costumo ser o "animador" nas festas	2. Eu costumo ser o "animador" nas festas	2. I am usually the "driver of fun times" at parties.	2. Eu costumo ser o(a) "animador(a)" nas festas.
3. Friends see me as cooperative and agreeable	3. Amigos me veem como cooperativo e agradável	Os amigos me veem como cooperativo e agradável	3. Os amigos me veem como cooperativo e agradável	3. My friends see me as cooperative and agreeable.	3. Os amigos me veem como cooperativo(a) e agradável.
4. I always like to do my best	4. Eu sempre gosto de fazer o meu melhor	Eu gosto de fazer sempre o meu melhor	4. Eu gosto de fazer sempre o meu melhor	4. I always like to do my best.	4. Eu gosto de fazer sempre o meu melhor
5. I am generally described as a nice person	5. Eu geralmente sou descrito como uma pessoa amável	Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal	5. Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal	5. I am generally described as a nice (fun) person to be around.	5. Eu sou descrito geralmente como uma pessoa legal.
6. I am tense and nervy	6. Eu sou tenso e nervoso	Eu sou tenso e nervoso	6. Eu sou tenso e nervoso	6. I am tense and nervous.	6. Eu sou tenso(a) e nervoso(a).
7. I am very snappy when I'm stressed	7. Eu sou muito mordaz quando estou estressado	Eu fico muito irritado quando estou estressado	7. Eu sou muito ríspido (grosseiro) quando estou estressado	7. I am quick to give a sharp answer when under stress.	7. Eu sou muito ríspido(a) ("respondão") quando estou estressado(a).
8. I am very uneasy about opening up to other people.	8. Eu sou muito receoso sobre me abrir para outras pessoas	Eu fico apreensivo em me abrir com as outras pessoas	8. Eu sou muito receoso (constrangido) sobre me abrir para outras pessoas	8. I don't feel comfortable (am uneasy) about opening	8. Eu não me sinto à vontade (constrangido/a) para

	pessoas			up with other people.	me abrir com outras pessoas.
9. I avoid people getting personally too close to me.	9. Eu evito pessoas que se estão ficando muito próximas pessoalmente de mim	Eu evito que as pessoas fiquem íntimas de mim	9. Eu evito que as pessoas fiquem íntimas (pessoalmente muito próximas) de mim	9. I stay clear of people that want to get too personal with me.	9. Eu evito que as pessoas fiquem íntimas (muito próximas) de mim.
10. I am easily upset by things	10. Eu facilmente fico chateado por coisas	Eu me preocupo facilmente	10. Eu facilmente fico chateado pelas coisas	10. I can easily get upset for no reason.	10. Eu facilmente fico chateado(a) por qualquer coisa.
11. I can be quite impatient with other people	11. Eu posso ser muito impaciente com outras pessoas	Eu posso ser muito impaciente com as outras pessoas	11. Eu posso ficar muito impaciente com outras pessoas	11. I can be very impatient with other people.	11. Eu posso ficar muito impaciente com outras pessoas.
12. I can be somewhat difficult in dealing with others	12. Eu posso ser um pouco difícil lidando com os outros	Eu posso ter alguma dificuldade em lidar com os outros	12. Eu posso ser um pouco difícil lidando com os outros	12. I can be a little difficult when dealing with others.	12. Eu posso ser um pouco difícil lidando com os outros.
13. I can become quite grumpy and grouchy	13. Eu posso ficar muito irritável e aborrecido	Eu posso ficar muito irritável e mal humorado	13. Eu posso ficar muito irritável e mal- humorado	13. I can get very irritable and in a bad mood.	13. Eu posso ficar muito irritável e mal- humorado(a)
14. I can get easily rattled by things	14. Eu posso ficar facilmente agitado por coisas	Eu posso me agitar facilmente	14. Eu posso ficar facilmente agitado pelas coisas	14. I can easily get upset over anything.	14. Eu posso ficar facilmente agitado(a) por algumas coisas.
15. I can get exasperated and irritable with other people	15. Eu posso ficar exaltado e irritável com outras pessoas	Os outros podem me irritar ou me deixar com raiva	15. Eu posso ficar exaltado e irritável com outras pessoas	15. I can get haughty and irritable with other people	15. Eu posso ficar frustrado(a) e irritável com outras pessoas.
16. I commit myself fully to things I take on	16. Eu me comprometo completamente com as coisas que eu me proponho a fazer	Eu me comprometo totalmente com as coisas que assumo	16. Eu me comprometo completamente com as coisas que eu me proponho a fazer	16. I give myself fully over to whatever I decide to do.	16. Eu me comprometo completamente com as coisas que eu me proponho a fazer.
17. At times, I can get very cross with other people	17. Às vezes, eu posso ficar muito zangado com outras pessoas	As vezes, eu fico muito bravo com os outros	17. Às vezes, eu posso ficar muito brabo com outras pessoas	17. Sometimes I can get mad with other people.	17. Às vezes, eu posso ficar brabo(a) com outras pessoas.
18. I don't like	18. Eu não gosto de	Eu não gosto de abrir	18. Eu não gosto de	18. I don't like to open	18. Eu não gosto de

disclosing my true feelings to others	revelar meus sentimentos verdadeiros para outros	meus sentimentos para os outros	revelar meus sentimentos verdadeiros para outros	up about my true feelings toward others.	revelar meus sentimentos verdadeiros para outros.
19. I don't tend to put myself out a lot for other people	19. Eu não costumo me expor muito para outras pessoas	Eu tendo a não me expor muito para os outros	19. Eu não costumo me expor muito para outras pessoas	19. I don't usually open up much with other people.	19. Eu não costumo me expor muito para outras pessoas.
20. I don't tend to seek advice from others	20. Eu não costumo pedir conselhos para outros	Eu tendo a não buscar conselhos dos outros	20. Eu não costumo pedir conselhos para outros	20. I don't usually ask advice from others.	20. Eu não costumo pedir conselhos para os outros
21. Even when I have to, I am unable to get along with family or people at work	21. Mesmo quando eu tenho que, eu sou incapaz de me dar bem com a família ou com pessoas no trabalho	Mesmo quando eu preciso, eu não consigo me entender com os familiares ou com as pessoas do trabalho	21. Mesmo quando eu tenho que, eu sou incapaz de me dar bem com a família ou com pessoas no trabalho	21. Even when I need to, I am unable to get along with my family and with people from work.	21. Mesmo quando eu preciso, eu sou incapaz de me dar bem com a família ou com as pessoas no trabalho.
22. I fear that my important relationships will end somehow	22. Eu temo que minhas relações importantes irão terminar por qualquer razão	Eu tenho medo que os meus relacionamentos importantes terminem	22. Eu tenho medo que minhas relacionamentos importantes irão terminar por qualquer razão	22. I am fearful that my important relationships may end for no reason.	22. Eu tenho medo que meus relacionamentos importantes terminem por qualquer razão.
23. I feel confident in my ability to size up and deal with any situation	23. Eu me sinto confiante na minha habilidade de julgar e lidar com qualquer situação	Eu confio na minha capacidade de avaliar qualquer situação e lidar com ela	23. Eu me sinto confiante na minha habilidade de julgar e lidar com qualquer situação	23. I feel confident in my ability to judge and deal with any situation.	23. Eu me sinto confiante na minha habilidade de julgar e lidar com qualquer situação.
24. I don't like people getting too close to me	24. Eu não gosto que pessoas cheguem muito próximas de mim	Eu não gosto que as pessoas se aproximem muito de mim	24. Eu não gosto que as pessoas se aproximem muito de mim	24. I don't like it when people try to get close to me.	24. Eu não gosto que as pessoas se aproximem muito de mim.
25. I feel I have little control over where my life is headed	25. Eu sinto que eu tenho pouco controle sobre o rumo da minha vida	Eu sinto que tenho pouco controle sobre o rumo da minha vida	25. Eu sinto que eu tenho pouco controle sobre o rumo da minha vida	25. I feel like I have little control over the direction in my life.	25. Eu sinto que eu tenho pouco controle sobre o rumo da minha vida.
26. I am generally	26. Eu geralmente	Estou sempre pronto e	26. Eu geralmente estou	26. In general I am	26. Eu geralmente estou pronto(a) e disposto(a)

ready and willing to lend an ear	estou pronto e disposto a ouvir	disposto para ouvir os outros	pronto e disposto a ouvir	ready and willing to listen.	a ouvir.
27. I feel like I'm going around in circles in life	27. Eu sinto que estou andando em círculos na vida	Eu sinto como se minha vida andasse em círculos	27. Eu sinto que estou andando em círculos na vida	27. I feel like my life is going in circles.	27. Eu sinto que estou andando em círculos na vida.
28. I feel more comfortable letting family or friends make the "big decisions"	28. Eu me sinto mais confortável deixando a família ou amigos tomarem as "grandes decisões"	Eu me sinto mais confortável deixando a família e os amigos tomarem as decisões importantes	28. Eu me sinto mais confortável deixando a família ou os amigos tomarem as "grandes decisões"	28. I feel better letting my family or friends make the "big decisions"	28. Eu me sinto mais confortável deixando a família ou os amigos tomarem as "grandes decisões".
29. I like to work to my full potential	29. Eu gosto de trabalhar até o meu máximo potencial	Eu gosto de usar todo meu potencial no trabalho	29. Eu gosto de usar todo meu potencial no trabalho	29. I like to work using all my potential.	29. Eu gosto de trabalhar usando todo o meu potencial
30. I feel uneasy when people try to get close to me	30. Eu me sinto receoso quando as pessoas tentam chegar perto de mim	Eu fico ansioso quando as pessoas tentam aproximar-se de mim	30. Eu me sinto receoso (constrangido) quando as pessoas tentam se aproximar de mim.	30. I don't feel comfortable (am uneasy) when people try to get close to me.	30. Eu não me sinto à vontade (constrangido/a) quando as pessoas tentam se aproximar de mim.
31. I find it easier to be myself when I am on my own	31. Eu acho mais fácil ser eu mesmo quando estou por minha conta	Eu acho mais fácil ser eu mesmo quando estou sozinho	31. Eu acho mais fácil ser eu mesmo quando estou por minha conta	31. I think it easier to be myself when I am on my own.	31. Eu acho mais fácil ser eu mesmo(a) quando estou por minha conta.
32. I find it hard to measure up to my own standards	32. Eu acho difícil ficar à altura dos meus próprios padrões	Eu acho difícil satisfazer minhas próprias exigências	32. Eu acho difícil ficar à altura dos meus próprios padrões	32. I think it's difficult to measure up to my own standards (those I set up for myself).	32. Eu acho difícil ficar à altura dos meus próprios padrões (do que eu imagino para mim).
33. I get out of lots of problems by blaming other people	33. Eu me livro de vários problemas colocando a responsabilidade em outras pessoas	Eu me livro de muitos problemas culpando os outros	33. Eu me livro de muitos problemas culpando os outros	33. I get myself out of a lot of problems by blaming others	33. Eu me livro de muitos problemas culpando os outros.
34. I have always been very self-critical	34. Eu sempre fui muito auto-crítico	Eu sempre fui muito auto-crítico	34. Eu sempre fui muito auto-crítico	34. I have always been very critical with myself.	34. Eu sempre fui muito crítico(a) comigo mesmo(a)
35. I have an	35. Eu tenho um	Eu tenho um	35. Eu tenho um	35. I have a hot temper	35. Eu tenho um

excitable and quick temper	temperamento irritável e “pavio-curto”	temperamento excitável e ágil	temperamento irritável e “pavio-curto”	and a "short fuse".	temperamento irritável e tenho “pavio curto”.
36. I know I cope poorly with things	36. Eu sei que eu lido mal com as coisas	Eu sei que lido mal com as coisas	36. Eu sei que eu lido mal com as coisas	36. I know I cope poorly with things.	36. Eu sei que eu lido mal com as coisas.
37. I know I'm doing a good job when someone praises me	37. Eu sei que estou fazendo um bom trabalho quando alguém me elogia	Eu sei que estou fazendo um bom trabalho quando alguém me elogia	37. Eu sei que estou fazendo um bom trabalho quando alguém me elogia	37. I know I am doing a good job when someone compliments me.	37. Eu sei que estou fazendo um bom trabalho quando alguém me elogia.
38. I learn from the mistakes I make	38. Eu aprendo com os erros que eu faço	Eu aprendo com os erros que cometo	38. Eu aprendo com os erros que eu faço	38. I learn with my mistakes.	38. Eu aprendo com os meus erros.
39. I like lots of social stimulation	39. Eu gosto de muito estímulo social	Eu gosto de muitos estímulos sociais	39. Eu gosto de muito estímulo social	39. I like lots of social stimulation (contact).	39. Eu gosto de muito estímulo (contato) social.
40. I like to push myself to the limit	40. Eu gosto de superar meu próprio limite	Eu gosto de me esforçar até o limite	40. Eu gosto ir (de me esforçar) até o meu próprio limite	40. I like to push myself to the limit.	40. Eu gosto de ir até o meu próprio limite.
41. I feel most secure when other people take control	41. Eu me sinto mais seguro quando outras pessoas assumem o controle	Eu me sinto mais seguro quando outras pessoas estão no controle	41. Eu me sinto mais seguro quando outras pessoas assumem o controle	41. I feel more secure when other people take the lead.	41. Eu me sinto mais seguro(a) quando outras pessoas assumem o controle.
42. I never seem to get as much love from people as I give	42. Eu nunca recebo tanto amor das pessoas quanto eu dou	Parece que eu nunca recebo tanto amor das outras pessoas quanto eu dou	42. Eu nunca pareço receber tanto amor das pessoas quanto eu dou	42. It seems like I never receive back as much love from people as I give.	42. Parece que eu nunca recebo tanto amor das pessoas quando eu dou.
43. I often find myself being quite critical of others	43. Eu frequentemente me percebo sendo bastante crítico com outros	Eu frequentemente me percebo sendo um tanto crítico com os outros	43. Eu frequentemente me percebo sendo bastante crítico com outros	43. I often catch myself being basically critical of others.	43. Eu frequentemente me percebo sendo bastante crítico(a) com os outros.
44. I prefer my own company over the company of others	44. Eu prefiro a minha própria companhia do que a companhia de outros	Eu prefiro a minha própria companhia do que a companhia de outros	44. Eu prefiro a minha própria companhia do que a companhia de outros	44. I prefer my own company than the company of others.	44. Eu prefiro a minha própria companhia do que a companhia dos outros.
45. I prefer not to get too close to people	45. Eu prefiro não chegar muito próximo de pessoas	Eu prefiro não ficar perto demais das outras pessoas	45. Eu prefiro não chegar muito próximo de pessoas	45. I prefer not to get very close to people.	45. Eu prefiro não chegar muito próximo das pessoas.
46. I push myself to	46. Eu me esforço		46. Eu me esforço para	46. I try hard to be the	46. Eu me esforço para

be the best at most things I do	para ser o melhor na maioria das coisas que eu faço		ser o melhor na maioria das coisas que eu faço	best in most things that I do.	ser o(a) melhor na maioria das coisas que eu faço.
47. I put high standards on myself and most things I take on	47. Eu imponho altos padrões sobre mim mesmo e sobre a maioria das coisas que eu me proponho a fazer	Eu estabeleço padrões altos para mim mesmo e assumo quase todo	47. Eu imponho altos padrões sobre mim mesmo e sobre a maioria das coisas que eu me proponho a fazer	47. I set high expectations for myself and for most of the things I set out to do	47. Eu imponho expectativas altas para mim e para a maioria das coisas que eu me proponho a fazer.
48. I quite enjoy manipulating people	48. Eu gosto muito de manipular as pessoas	Eu gosto muito de manipular as pessoas	48. Eu gosto muito de manipular as pessoas	48. I really like to manipulate people (make people do what I want them to do).	48. Eu gosto muito de manipular as pessoas (fazer com que as pessoas façam o que eu quero).
49. I really enjoy mixing with different people	49. Eu realmente aprecio me misturar com diferentes pessoas	Eu gosto muito de me misturar com pessoas diferentes	49. Eu realmente gosto de me misturar com pessoas diferentes	49. I really like to mix in with different people.	49. Eu realmente gosto de me misturar com pessoas diferentes.
50. I really like parties and other social gatherings	50. Eu realmente gosto de festas e de outras encontros sociais	Eu gosto muito de festas e outras reuniões sociais	50. Eu realmente gosto de festas e de outros encontros sociais	50. I really like to go to parties and to social gatherings.	50. Eu realmente gosto de festas e de outros encontros sociais.
51. I seem to fail more often than I succeed in life	51. Eu pareço fracassar mais frequentemente do que ter sucesso na vida	Parece que eu falho mais do que venço na vida	51. Eu pareço fracassar mais frequentemente do que ter sucesso na vida	51. It seems like I fail more than I succeed in life.	51. Parece que eu fracasso mais do que tenho sucesso na vida.
52. I should be so much better than I actually am	52. Eu deveria ser muito melhor do que de fato sou	Eu deveria ser muito melhor do que na verdade sou	52. Eu deveria ser muito melhor do que de fato sou	52. I should be so much better than I actually am.	52. Eu deveria ser muito melhor do que de fato sou.
53. I spend too much time worrying about what people think of me	53. Eu gasto muito tempo me preocupando sobre o que as pessoas pensam de mim	Eu perco tempo demais pensando sobre o que os outros pensam de mim	53. Eu gasto muito tempo me preocupando sobre o que as pessoas pensam de mim	53. I spend a lot of time worrying about what other people think about me.	53. Eu gasto muito tempo me preocupando sobre o que as pessoas pensam de mim.
54. I prefer to keep	54. Eu prefiro manter	Eu prefiro guardar	54. Eu prefiro guardar	54. I'd rather keep my	54. Eu prefiro guardar

my feelings to myself	meus sentimentos para mim	meus sentimentos para mim mesmo	meus sentimentos para mim	feelings to myself.	meus sentimentos para mim.
55. I tend to be hot tempered	55. Eu costumo ter um temperamento forte	Eu tendo a ser bravo	55. Eu costumo ter um temperamento forte	55. I tend to have a hot temper	55. Eu costumo ter um temperamento forte.
56. I think I'm likely to end up being rejected in relationships	56. Eu penso que eu provavelmente vou acabar sendo rejeitado em relacionamentos	Eu acho que é provável que eu acabe sendo rejeitado em um relacionamento	56. Eu acho que eu provavelmente vou acabar sendo rejeitado nos relacionamentos	56. I think I will probably end up being rejected in relationships.	56. Eu acho que eu provavelmente vou acabar sendo rejeitado(a) nos relacionamentos
57. I tend to be quiet when I'm with people	57. Eu costumo ser quieto quando estou com pessoas	Eu tendo a ser quieto quando eu estou com outras pessoas	57. Eu costumo ser quieto quando estou com pessoas	57. I tend to be quiet when I'm with other people.	57. Eu costumo ser quieto(a) quando estou com as pessoas.
58. I tend to be quite tough on myself	58. Eu costumo ser duro comigo mesmo	Eu tendo a ser bastante duro comigo mesmo	58. Eu costumo ser bastante duro comigo mesmo	58. I tend to be very tough on myself.	58. Eu costumo ser bastante duro(a) comigo mesmo(a).
59. I tend to be very understanding of other people's feelings and problem	59. Eu costumo ser muito compreensivo com os sentimentos e com problemas dos outros	Eu tendo a ser bastante compreensível com os sentimentos e com os problemas dos outros	59. Eu costumo ser muito compreensivo com os sentimentos e com os problemas dos outros	59. I tend to be very understanding of other's feelings and problems.	59. Eu costumo ser muito compreensivo(a) com os sentimentos e com os problemas dos outros.
60. I tend to draw away from people when they get too close	60. Eu costumo me afastar das pessoas quando elas ficam muito próximas	Eu tendo a me afastar das pessoas quando elas chegam perto demais	60. Eu costumo me afastar das pessoas quando elas ficam muito próximas	60. I tend to keep my distance from people when they get too close.	60. Eu costumo me afastar das pessoas quando elas se aproximam demais.
61. I tend to get angry and lose my cool when stressed	61. Eu costumo ficar furioso e perder a calma quando estressado	Eu tendo a ficar bravo e perder a calma quando fico estressado	61. Eu costumo ficar furioso e perder a calma quando estressado	61. I tend to get angry and lose my temper when stressed.	61. Eu costumo ficar brabo(a) e perder a calma quando estressado(a).
62. I tend to stew over things	62. Eu costumo me preocupar com as coisas	Eu tendo a ficar nervoso	62. Eu costumo me incomodar (preocupar) com as coisas	62. I tend to get bothered (worried) about things.	62. Eu costumo me incomodar (preocupar) com as coisas.
63. I think a lot about being deserted by loved ones	63. Eu penso muito sobre ser abandonado por pessoas amadas	Eu penso muito sobre ser abandonado por pessoas amadas	63. Eu penso muito sobre ser abandonado pelas pessoas amadas	63. I think a lot about being deserted by loved people.	63. Eu penso muito sobre ser abandonado(a) pelas pessoas amadas.

64. I try to do everything as well as possible	64. Eu tento fazer tudo tão bem quanto possível	Eu tento fazer tudo tão bem quanto possível	64. Eu procuro fazer tudo tão bem quanto possível	64. I try to do everything the best I can.	64. Eu procuro fazer tudo tão bem quanto possível.
65. I try to guess what others are thinking and feeling about me	65. Eu tento adivinhar o que os outros estão pensando e sentindo a meu respeito	Eu tento adivinhar o que os outros estão pensando e sentindo sobre mim	65. Eu procuro adivinhar o que os outros estão pensando e sentindo a meu respeito	65. I try to guess what others are thinking and feeling about me.	65. Eu procuro adivinhar o que os outros estão pensando e sentindo a meu respeito.
66. I try to succeed at most things	66. Eu procuro ter sucesso na maioria das coisas	Eu tento ter sucesso na grande maioria das coisas	66. Eu procuro ter sucesso na maioria das coisas	66. I try to be successful in almost everything.	66. Eu procuro ter sucesso na maioria das coisas.
67. I will often take advantage of other's limitations	67. Eu frequentemente tiro vantagem das limitações dos outros	Eu frequentemente tento levar vantagem sobre as dificuldades dos outros	67. Eu frequentemente tiro vantagem das limitações dos outros	67. I often take advantage of other's limitations	67. Eu frequentemente tiro vantagem das limitações dos outros.
68. I work hard at most things	68. Eu trabalho duro na maioria das coisas	Eu trabalho muito em quase tudo	68. Eu trabalho duro na maioria das coisas	68. I work hard at almost everything.	68. Eu trabalho duro na maioria das coisas.
69. I tend to stress easily	69. Eu costumo me estressar facilmente	Eu tendo a me estressar facilmente	69. Eu costumo me estressar facilmente	69. I tend to stress myself easily	69. Eu costumo me estressar facilmente.
70. I worry about how strong my important relationships really are	70. Eu me preocupo sobre o quanto realmente fortes são os meus relacionamentos importantes	Eu me preocupo sobre quanto sólidas os meus relacionamentos importantes realmente são	70. Eu me preocupo sobre o quanto realmente fortes são os meus relacionamentos importantes	70. I worry myself with how strong my relationships really are.	70. Eu me preocupo com quanto realmente são fortes os meus relacionamentos.
71. I'm a very sociable person	71. Eu sou uma pessoa muito sociável	Eu sou uma pessoa bastante sociável	71. Eu sou uma pessoa muito sociável	71. I'm a very sociable person.	71. Eu sou uma pessoa muito sociável.
72. I'm always letting myself down	72. Eu estou sempre me colocando para baixo	Eu estou sempre me permitindo agir	72. Eu estou sempre me colocando para baixo	72. I'm always letting myself down.	72. Eu estou sempre me colocando para baixo.
73. I'm always watching what I say to people	73. Eu estou sempre atento ao que eu digo para as pessoas	Eu estou sempre tomando cuidado com o que eu digo para os outros	73. Eu estou sempre tomando cuidado com o que eu digo para os outros	73. I'm always like to be careful with what I say to other people.	73. Eu estou sempre tomando cuidado com o que eu digo para os outros.
74. I'm extremely self-disciplined	74. Eu sou extremamente auto-disciplinado	Eu sou extremamente auto-disciplinado	74. Eu sou extremamente auto-disciplinado	74. I'm extremely self-disciplined.	74. Eu sou extremamente auto-

	disciplinado				disciplinado(a).
75. I'm generally a worrier about things	75. Eu geralmente sou um preocupado com as coisas	Eu geralmente sou preocupado	75. Eu geralmente sou um preocupado com as coisas	75. I usually worry about things.	75. Eu geralmente sou um(a) preocupado(a) com as coisas.
76. I'm generally not very considerate and tolerant of other people's wishes	76. Eu geralmente não considero e tolero muito os desejos das outras pessoas	Geralmente eu não tolero nem considero muito os desejos dos outros	76. Eu geralmente não considero muito e nem sou tolerante com os desejos das outras pessoas	76. I'm usually not very considerate or tolerant towards other people's desires.	76. Eu geralmente não considero muito e nem sou tolerante com as necessidades das outras pessoas.
77. I'm fairly happy with who I am most of the time	77. Eu estou bastante feliz com o que eu sou na maior parte do tempo	Eu sou razoavelmente feliz com quem eu sou a maior parte do tempo	77. Eu estou razoavelmente feliz com o que eu sou na maior parte do tempo	77. I'm very happy with what I am most of the time.	77. Eu estou bastante feliz com o que eu sou na maior parte do tempo.
78. When it comes to "give and take" the important people in my life always "take more" and "give less"	78. Quanto a "dar e receber", as pessoas importantes na minha vida sempre "recebem mais" e "dão menos"	Quando o assunto é "dar e receber" as pessoas importantes na minha vida recebem mais e dão menos	78. Quando o assunto é "dar e receber", as pessoas importantes na minha vida sempre "recebem mais" e "dão menos"	78. When it comes to the issue of "give and take", the people who are important in my life always "take more" and "give less".	78. Quando o assunto é "dar e receber", as pessoas importantes na minha vida sempre "recebem mais" e "dão menos".
79. I'm inclined to worry over quite minor things	79. Eu costumo me preocupar com coisas um tanto pequenas	Eu tenho inclinação a me preocupar com coisas pequenas	79. Eu costumo me preocupar com coisas um tanto pequenas	79. I tend to worry about the very little things.	79. Eu costumo me preocupar com as coisas um tanto pequenas.
80. I'm not very sympathetic to, empathetic to, or understanding of other people when they're in difficulty	80. Eu não sou muito simpático, empático ou compreensivo com outras pessoas quando elas estão em dificuldade	Eu não sou muito compreensivo, empático nem entendo muito os outros quando eles estão em dificuldade	80. Eu não sou muito simpático, empático ou compreensivo com outras pessoas quando elas estão em dificuldades	80. I am not very friendly, comprehensive and I can't put myself in other people's shoes when they are going through hard times.	80. Eu não sou compreensivo(a) com as outras pessoas ou não consigo me colocar no lugar de outras pessoas quando elas estão em dificuldades.
81. I'm perfectionistic about most things	81. Eu sou perfeccionista com relação a maioria das coisas	Eu sou perfeccionista com a maioria das coisas	81. Eu sou perfeccionista com a maioria das coisas	81. I'm a perfectionist in most things.	81. Eu sou perfeccionista com a maioria das coisas.
82. I'm pretty	82. Eu estou	Eu estou bastante	82. Eu estou bastante	82. I'm very satisfied	82. Eu estou bastante satisfeito(a) com minhas

satisfied with my achievements in life	consideravelmente satisfeito com minhas realizações na vida	satisfeito com minhas conquistas na vida	satisfeito com minhas realizações na vida	with my achievements in life.	realizações na vida.
83. I tend to worry that the worst will happen	83. Eu costumo me preocupar que o pior vai acontecer	Eu tendo a me preocupar que as piores coisas vão acontecer	83. Eu costumo me preocupar que o pior vai acontecer	83. I tend to worry about the worst happening.	83. Eu costumo me preocupar que o pior vai acontecer.
84. I'm very "tuned-in" and sensitive to other people's feelings	84. Eu sou muito sintonizado e sensível aos sentimentos das outras pessoas	Eu sou muito "ligado" e sensível aos sentimentos dos outros	84. Eu sou muito "sintonizado" e sensível aos sentimentos das outras pessoas	84. I'm very "tuned-in" and sensitive towards the feelings of other people.	84. Eu sou muito "ligado(a)" e sensível aos sentimentos das outras pessoas.
85. I'm very reserved at parties and other social situations	85. Eu sou muito reservado em festas e em outras situações sociais	Eu sou muito reservado em festas e em outras situações sociais	85. Eu sou muito reservado em festas e em outras situações sociais	85. I'm very reserved at parties and other social situations.	85. Eu sou muito reservado(a) em festas e em outras situações sociais.
86. If I have a gripe with someone, I worry about how to discuss it with them	86. Se eu tenho uma mal-entendido com alguém, eu me preocupo sobre como discutir isso com a pessoa.	Se eu tenho uma queixa de alguém, eu me preocupo em como discutir isso com a pessoa.	86. Se eu tenho um mal-entendido com alguém, eu me preocupo sobre como discutir isso com ele(a)	86. If I have a disagreement with someone, I worry about how to work it out with him/her.	86. Se eu tenho um mal-entendido com alguém, eu me preocupo sobre como discutir isso com ele(a).
87. If someone irritates me, I will snap back	87. Se alguém me irritar, eu irei responder bruscamente	Se alguém me irritar eu irei "dar o troco"	87. Se alguém me irritar, eu irei responder ríspidamente (grosseiramente)	87. If someone irritates me, I will answer back harshly.	87. Se alguém me irritar, eu irei responder ríspidamente.
88. I'm really resourceful in tackling problems	88. Eu realmente sou desembaraçado ao lidar com problemas	Eu tenho muitos recursos para lidar com os problemas	88. Eu realmente sou habilidoso (desembaraçado) para lidar com problemas	88. I am really talented (not confused) when dealing with problems.	88. Eu realmente sou habilidoso(a) para lidar com problemas.
89. In general, I will listen to and understand the other person's point of view	89. Em geral, eu ouvirei e compreenderei o ponto de vista das outras pessoas	Geralmente eu escuto e entendo o ponto de vista das outras pessoas	89. Em geral, eu ouvirei e compreenderei o ponto de vista das outras pessoas	89. In general, I hear someone out and understand the other person's point of view.	89. Em geral, eu ouvirei e compreenderei o ponto de vista das outras pessoas.
90. It feels good to	90. Eu me sinto bem	Sinto-me bem ao	90. Eu me sinto bem em	90. I feel good when I	90. Eu me sinto bem em agradar os outros.

me to please people	em agradar outras pessoas	agradar os outros	agradar outras pessoas	please others.	
91. It's not my responsibility to make other people feel better	91. Não é minha responsabilidade fazer com que os outros se sintam felizes	Não é minha responsabilidade fazer os outros sentirem-se melhor	91. Não é minha responsabilidade fazer com que os outros se sintam felizes	91. It is not my responsibility to make others feel better about themselves.	91. Não é minha responsabilidade fazer com que os outros se sintam melhor.
92. My personality often causes me to lose out	92. Minha personalidade frequentemente me causa perdas	Minha personalidade frequentemente faz eu perder o controle	92. Minha personalidade frequentemente me causa perdas	92. My personality often causes me to left out (to be excluded).	92. Minha personalidade frequentemente me faz ficar de fora das coisas (excluído).
93. On meeting new people, I tend to hold back	93. Ao encontrar pessoas novas, eu costumo me fechar	Quando conheço novas pessoas, eu tendo a me retrair	93. Ao encontrar pessoas novas, eu costumo me fechar	93. When I meet new people, I tend to keep to myself.	93. Ao encontrar pessoas novas, eu costumo me fechar.
94. Opening up to people makes me feel uneasy	94. Me abrir com pessoas me faz sentir desconfortável	Me abrir para outras pessoas faz eu me sentir ansioso	94. Me abrir com pessoas me faz sentir desconfortável (constrangido)	94. To open up to people makes me feel uncomfortable.	94. Me abrir com pessoas me faz sentir desconfortável (constrangido/a).
95. Others see me as a reliable person	95. Os outros me veem como uma pessoa confiável	Os outros me veem como uma pessoa confiável	95. Os outros me veem como uma pessoa confiável	95. Others see me as a trustworthy person.	95. Os outros me veem como uma pessoa confiável
96. When I get into a close relationship, I start to worry about being rejected or abandoned	96. Quando eu estou em um relacionamento próximo, eu começo a me preocupar sobre ser rejeitado ou abandonado	Quando entro em um relacionamento íntimo, eu começo a ter preocupações sobre ser rejeitado ou abandonado	96. Quando eu estou em um relacionamento íntimo, eu começo a me preocupar sobre ser rejeitado ou abandonado	96. When I get to know someone well or abandoned. I start to worry about being rejected	96. Quando eu estou em um relacionamento íntimo (próximo), eu começo a me preocupar sobre ser rejeitado(a) ou abandonado(a).
97. People at work see me as cooperative and agreeable	97. As pessoas no trabalho me veem como cooperativa e agradável	As pessoas no trabalho me veem como uma pessoa cooperativa e agradável	97. As pessoas no trabalho me veem como cooperativa e agradável	97. The people at work see me as cooperative and pleasant.	97. As pessoas no trabalho me veem como cooperativo(a) e agradável.
98. People say that I'm too hard on myself	98. As pessoas dizem que eu sou muito rígido comigo mesmo	As pessoas dizem que sou muito duro comigo mesmo	98. As pessoas dizem que eu sou muito rígido comigo mesmo	98. People say that I'm very hard on myself.	98. As pessoas dizem que eu sou muito rígido(a) comigo mesmo(a).

99. I'm someone who usually gets it right the first time	99. Eu sou alguém que geralmente acerta de primeira	Eu sou alguém que costuma acertar na primeira vez	99. Eu sou alguém que geralmente acerta de primeira	99. I'm someone who usually gets it right the first time.	99. Eu sou alguém que geralmente acerta de primeira.
100. People see me as good hearted	100. As pessoas me veem como tendo um bom coração	As pessoas me veem como alguém de bom coração	100. As pessoas me veem como tendo um bom coração	100. People see me a kind person.	100. As pessoas me veem como tendo um bom coração.
101. People tell me I'm "too sensitive"	101. As pessoas me dizem que eu sou "muito sensível"	As pessoas dizem que eu sou muito sensível	101. As pessoas me dizem que eu sou "muito sensível"	101. People tell me I'm "very sensitive".	101. As pessoas me dizem que eu sou "muito sensível".
102. Sometimes I feel like an "emotional sponge", soaking up everyone's feelings	102. Algumas vezes eu me sinto como uma "esponja emocional", absorvendo os sentimentos de todos	As vezes eu me sinto como uma "esponja emocional", absorvendo os sentimentos de todo mundo	102. Algumas vezes eu me sinto como uma "esponja emocional", absorvendo os sentimentos de todos	102. Sometimes I feel like take in all the feelings of others.	102. Algumas vezes eu me sinto como uma "esponja emocional", absorvendo os sentimentos dos outros.
103. There are lots of times when I give myself a "pat on the back"	103. Existem vários momentos em que eu mesmo me encorajo		103. Existem vários momentos em que eu mesmo me encorajo	103. There are a lot of times when I give myself the credit.	103. Existem vários momentos em que eu mesmo(a) me encorajo.
104. Thinking about being alone distresses me	104. Pensar em ficar sozinho me angustia	Pensar em estar sozinho me angustia	104. Pensar em ficar sozinho me angustia	104. I do not like to be alone it makes me feel bad.	104. Pensar em ficar sozinho(a) me angustia.
105. Under pressure I tend to get snappy	105. Sob pressão eu costumo ficar mordaz		105. Sob pressão eu costumo ficar ríspido (grosseiro)	105. Under pressure I tend to get irritated.	105. Sob pressão eu costumo ficar ríspido(a) ("respondão").
106. Sometimes I take things too personally	106. Às vezes eu levo as coisas muito pelo lado pessoal	Às vezes eu levo as coisas muito pelo lado pessoalmente	106. Às vezes eu levo as coisas muito pelo lado pessoal	106. Sometimes I take things too personally.	106. Às vezes eu levo as coisas muito pelo lado pessoal.
107. Under pressure, I can get cranky with others and myself	107. Sob pressão, eu posso ficar mal-humorado com os outros e comigo	Sob pressão eu fico irritado com os outros e comigo	107. Sob pressão, eu posso ficar mal-humorado com os outros e comigo mesmo	107. Under pressure, I can get ill humored with others and with myself.	107. Sob pressão, eu posso ficar mal-humorado(a) com os outros e comigo mesmo(a).

	mesmo				
108. People who know me well would describe me as a caring person	108. As pessoas que me conhecem bem me descreveriam como uma pessoa atenciosa	As pessoas que me conhecem bem descreveriam-me como uma pessoa atenciosa	108. As pessoas que me conhecem bem me descreveriam como uma pessoa atenciosa	108. The people who know me well would describe me as a respectful person.	108. As pessoas que me conhecem bem me descreveriam como uma pessoa atenciosa.
109. When things go wrong I am generally able to bounce back	109. Quando as coisas dão errado eu geralmente consigo dar a volta por cima	Quando as coisas saem errado eu geralmente consigo voltar atrás.	109. Quando as coisas dão errado eu geralmente consigo dar a volta por cima	109. When things go wrong I usually can get around them.	109. Quando as coisas dão errado eu geralmente consigo me recuperar rápido.
Thank you for completing this questionnaire.	Obrigado por completar esse questionário.	Obrigado por responder este questionário	Obrigado por completar esse questionário.	Thank you for completing this questionnaire	Obrigado por completar este questionário

10.2. Anexo 2: medica CORE para avaliação de melancolia.

CORE Diretrizes para Avaliação Revised after Dr. Parker's comments

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 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 desnorteado), 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-dirigida 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 manejismos. 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 anormalidades.

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 tranqüilização, 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 frequentemente 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

10.3. Anexo 3: aprovação do projeto na Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA.



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 09-176

Versão do Projeto: 06/07/2009

Versão do TCLE: 17/08/2009

Pesquisadores:

MARCELO PIO DE ALMEIDA FLECK
LUCAS SPANEMBERG
EDGAR AJRRUA VARES

Título: UM NOVO MODELO DE DEPRESSÃO E SUA RELAÇÃO COM TRAÇOS DE PERSONALIDADE

- Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

- De acordo com a regulamentação da Resolução 340/2004 do CNS/MS o CEP/HCPA foi credenciado, através da Carta Circular Nº 037 CONEP/CNS/MS de 11 de agosto de 2004, para dar aprovação final para este projeto.

Porto Alegre, 21 de outubro de 2009.

Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

10.4. Anexo 4: carta publicada no periódico *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2010;59:258.

Título: Depressão e sintomas depressivos: confusão conceitual

[Depression and depressive symptoms: conceptual confusion]

Autor: Lucas Spanemberg

Prezado editor,

A respeito do artigo intitulado “*Prevalência de depressão entre homens adultos em situação de rua em Belo Horizonte*”¹, cabem algumas considerações.

Em primeiro lugar, os estudos dirigidos à saúde mental de populações vulneráveis são sempre bem-vindos, uma vez que instrumentam os agentes políticos e gestores de saúde para as necessárias intervenções nessas populações. Ainda que questões sociais possam ser determinantes para a condição dessas pessoas, é evidente que muitas delas são portadoras de doenças mentais graves e passam por sofrimento psíquico significativo, cabendo também ao Estado a construção de políticas públicas pertinentes à problemática. Nesse sentido, estudos que avaliem diagnósticos e intensidade de sintomas nessas populações são necessários e pertinentes. Contudo, cabem aqui alguns comentários conceituais sobre o estudo.

[...]

10.5. Anexo 5: carta publicada no periódico *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2011;33(1):68.

Título: Reforma psiquiátrica e o Datasus: o uso de um instrumento ou o uso instrumental?

[*Psychiatric reform and Datasus: the use of an instrument or an instrumental use?*]

Autor: Lucas Spanemeberg

Caro Editor,

Gostaria de tecer alguns comentários sobre o artigo intitulado “A falácia da adequação da cobertura dos Centros de Atenção Psicossocial no estado do Rio Grande do Sul”, recentemente publicado na Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul.

Em primeiro lugar, é importante salientar o mérito de trabalhos como esse. O tema da atenção em saúde mental tem sido relativamente ignorado nas publicações científicas em psiquiatria no nosso meio quando comparado a outros temas, demonstrando certa negligência dos psiquiatras em relação ao assunto. Por outro lado, tem sido cada vez maior a atuação de nossas entidades representativas (Associação Brasileira de Psiquiatria e Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, por exemplo) em fóruns, debates e discussões sobre o tema da assistência à saúde mental, apontando para uma participação mais atuante dos psiquiatras numa “reforma” da qual estávamos praticamente excluídos.

[...]

10.6. Anexo 6: artigo publicado no periódico *General Hospital Psychiatry* 2011;83:161-175.

Título: High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital.

Autores: Lucas Spanemberg, Eduardo L. Nogueira, Cristiano T. Belem da Silva, Aroldo Ayub Dargél, Fernanda S. Menezes, Alfredo Cataldo Neto.

Abstract:

Objectives: The aim of this study is to compare the use and prescription of psychotropic drugs, with emphasis on benzodiazepines, in elderly and non-elderly patients who are assisted at the emergency room by a psychiatric consultation of a university teaching hospital. Method: This is a cross-sectional study. We analyzed all records of psychiatric consultation in an emergency room of a general hospital from March 2009 until March 2010. Sociodemographic and clinical variables were compared between the group of elderly and non-elderly in two cutoff points (≥ 60 and ≥ 65 years), with emphasis on the use and prescription of benzodiazepines. Results: Five hundred seventy-five records were found with 71 elderly and 504 nonelderly for the first cutoff point and 51 elderly and 524 nonelderly in the second. Differences between groups were found in all sociodemographic variables (gender, marital status, education, current occupational status). Elderly patients treated at emergency rooms used more psychotropic drugs, particularly antidepressants and benzodiazepines, than non-elderly. About 25% of the patients received benzodiazepine treatment in the emergency setting, and there was no statistical difference between age groups. Conclusion: There is a wide prevalence of benzodiazepine use among elderly patients in a psychiatric emergency service. Despite the recommendations for its judicious use, benzodiazepines were the most commonly used drug by psychiatrists on duty, regardless of patient's age. These results call for caution in prescribing these drugs and require alternatives to the treatment of psychiatric disorders in the elderly.

10.7. Anexo 7: artigo publicado no periódico *Psychiatric Quarterly* 2012;83:161-175.

Título: Pharmacological treatment of bipolar depression: qualitative systematic review of double-blind randomized clinical trials.

Autores: Lucas Spanemberg, Raffael Massuda, Lucas Lovato, Leonardo Paim, Edgar A. Vares, Neusa Sica da Rocha, Keila Maria Mendes Ceresér.

Abstract: Randomized clinical trial (RCT) is the best study design for treatment-related issues, yet these studies may present a number of biases and limitations. The objective of this study is to carry out a qualitative analysis of RCT methodology in the treatment of bipolar depression (BD). A systematic review covering the last 20 years was performed on PubMed selecting double-blind RCTs for BD. The identification items of the articles, their design, methodology, outcome and grant-related issues were all analyzed. Thirty articles were included, all of which had been published in journals with an impact factor[3]. While almost half studies (46.7%) used less than 50 patients as a sample, 70% did not describe or did not perform sample size calculation. The Last Observation Carried Forward (LOCF) method was used in 2/3 of the articles and 53.4% of the studies had high sample losses ([20%]). Almost half the items were sponsored by the pharmaceutical industry and 33.3% were sponsored by institutions or research foundations. Articles on the pharmacological treatment of BD have several limitations which hinder the extrapolation of the data to clinical practice. Methodological errors and biases are common and statistical simplifications compromise the consistency of the findings.

10.8. Anexo 8: artigo publicado no periódico *Journal of Aging and Health* 2013;25(8):1340-1357.

Título: Prevalence and Patterns of Alcohol Misuse in a Community-Dwelling Elderly Sample in Brazil

Autores: Eduardo Lopes Nogueira, Alfredo Cataldo Neto, Maria Heloísa

Fialho Cauduro, Luiz Eduardo Flores Ulrich, Lucas Spanemberg, Geraldo A. DeCarli, Irenio Gomes.

Abstract

Objective: The aim of this study was to estimate prevalence and patterns of lifetime alcohol misuse. **Method:** This was a cross-sectional study of a representative sample of 1,078 individuals aged 60 or more. Structured interview included sociodemographic, lifestyle, health data, and the five alcohol misuse screening questions of the Self-Reporting Questionnaire. **Results:** Prevalence of misuse was 6.5%. Men, aged 60 to 69, low educational level, separated/divorced, and tobacco smoking were independently associated with lifetime alcohol misuse. Odds ratios show increasing association with levels of alcohol misuse groups in males, low-educated, and tobacco users. Persons aged 60 to 69, 4 to 7 education years, and non-White ethnicity were significantly associated with the major alcohol misuse score. **Discussion:** Younger elderly were more exposed to alcohol than previous cohorts. Thus, problems with alcohol in old age will possibly increase as they grow older. The results of this study call attention to a field of lacking evidence in alcohol-related problems of older persons.