

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

TESE DE DOUTORADO

Avaliação das capacidades psicométricas da Escala de Depressão de Hamilton de seis itens e da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen modificada revisada em uma amostra de indivíduos deprimidos com características mistas composta predominantemente por mulheres

Mateus Reche

Orientadora: Prof. Dra. Helena von Eye Corleta

Coorientador: Prof. Dr. Flávio Milman Shansis

Porto Alegre, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

TESE DE DOUTORADO

Avaliação das capacidades psicométricas da Escala de Depressão de Hamilton de seis itens e da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen modificada revisada em uma amostra de indivíduos deprimidos com características mistas composta predominantemente por mulheres

Mateus Reche

Orientadora: Prof. Dra. Helena von Eye Corleta

Coorientador: Prof. Dr. Flávio Milman Shansis

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

Porto Alegre, 2019

E só bebe a melhor água
Quem descobrir a vertente

Gujo Teixeira

À trinca desse Amor, Andréia e Antônio, que produziu a melhor jogada
para esse principiante.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Edison Capp, pela fidúcia de décadas. Ao professor Dr. Flávio Milman Shansis, pela referência de relação médico-paciente e professor. Agradeço à professora Dr^a Helena von Eye Corleta pela tolerância e compreensão sobre as limitações encontradas nesses quatro anos. À professora Dr^a Ilma Simoni Brum da Silva pelos estímulos e fé pela ciência e formação de pesquisadores. Ao colega Alexandre Kieslich da Silva por sua iniciativa e cooperação constante. Ao amigo Ricardo Obalski de Mello pelo incentivo e compadrice. Ao amigo Leandro Sachini pela camaradagem. À minha família pelo carinho. Ao professor Dr. Charles Francisco Ferreira pelo constante apoio e colaboração. Ao professor Luciano Santos Pinto Guimarães pelos ensinamentos. À Dr^a Lolita Schneider Pizzolato pela companhia suave. À Dr^a Gabriela dos Santos Sant'Anna pela dedicação e seriedade no desenvolvimento das pesquisas. Aos colaboradores do Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos do Humor (PROPESTH) do Hospital Psiquiátrico São Pedro, Francisco Grendene Botti, Lúcio Cardon, Gustavo Schestatsky, Graziela Smaniotto, Jacques José Zimmermann, Dr^a Ana Flávia Barros da Lima Silva, Miriam Cohen e Sandro Rene Pinto de Sousa Miguel, pelo investimento de cuidado e carinho aos pacientes, aos residentes e colegas do Ambulatório Melanie Klein. Aos acadêmicos de medicina e residentes do Hospital Psiquiátrico São Pedro pela dedicação no PROPESTH.

CIP - Catalogação na Publicação

Reche, Mateus

Avaliação das capacidades psicométricas da Escala de Depressão de Hamilton de seis itens e da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen modificada revisada em uma amostra de indivíduos deprimidos com características mistas composta predominantemente por mulheres / Mateus Reche. -- 2019.

132 f.

Orientador: Helena von Eye Corleta.

Coorientador: Flávio Milman Shansis.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. escalas de graduação psiquiátrica. 2. transtorno depressivo. 3. transtorno bipolar. 4. mulheres. 5. estudo comparativo, . I. von Eye Corleta, Helena, orient. II. Milman Shansis, Flávio, coorient. III.

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

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO DA LITERATURA	20
Estratégia de busca	20
Critérios de elegibilidade	23
Seleção dos estudos e extração de dados.....	23
Análise de dados	24
MARCO TEÓRICO	26
Evolução do conceito de depressão com especificador misto	26
Grécia antiga	26
Pré-Kraepelinianos	27
As descrições de Kraepelin.....	28
Pós-Kraepelianos.....	33
DSM e as mudanças conceituais das depressões com apresentações mistas	35
Transtorno depressivo maior na mulher.....	40
Escalas em Psiquiatria	44
Escala Hamilton.....	46
Escala de Bech-Rafaelsen ou Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR).....	50
Escala de Altman ou Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M)	53
Escala de Mania de Young ou Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)	55
Outras escalas	56
MAPA CONCEITUAL	57
JUSTIFICATIVA	58
OBJETIVOS	59
Objetivo geral	59
Objetivos específicos	59
ARTIGO	60

CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
PERSPECTIVAS	93
REFERÊNCIAS	94
ANEXOS	104
ANEXO 01. ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO (HAM-D)	105
ANEXO 02. ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA DE BECH- RAFAELSEN (EAM-BR)	111
ANEXO 03: ESCALA ADMINISTRADA PELO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE MANIA (EACA-M)	117
ANEXO 04. ESCALA DE YOUNG PARA AVALIAÇÃO DE MANIA (YOUNG) OU ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA MODIFICADA (EAM-M)	127
ANEXO 05. ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI)	132

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Antidepressivos
APA	Associação Americana de Psiquiatria (do inglês <i>American Psychiatric Association</i>)
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (do inglês <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
BRMaS	Escala de Mania de Bech-Rafaelsen
BRMaS-M	Escala de Mania de Bech-Rafaelsen Modificada
BRMaS-MR	Escala de Mania de Bech-Rafaelsen Modificada Revisada
CARS-M	Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania
CGI	Escala de Impressão Clínica Global
CH	Contraceptivos Hormonais
CID	Classificação Internacional de Doenças
PFC	Córtex pré-frontal
DEP	Direção de ensino e pesquisa
DIU	Dispositivo Intrauterino
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
EACA-M	Escala Avaliação de Mania de Altman
EAM-M	Escala de Avaliação de Mania Modificada
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECT	Eletroconvulsoterapia

ESR-1	Gene receptor do estrogênio alfa
HAM	Escala de Depressão de Hamilton
HAM-D17	Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens
HAM-D6	Escala de Depressão de Hamilton de 6 itens ou Escala de Melancolia
HCL-32-BV	Lista de Sintomas Hipomaniacos Versão Brasileira <i>(do inglês Hypomanic Symptoms Checklist Brazilian Version)</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Coeficiente de Correlação Intraclasse
ISRS	Inibidores da Recaptação de Serotonina
MADRS	Escala de Depressão Montgomery-Asberg
MEDLINE	Sistema de Recuperação <i>Online</i> e Análise de Literatura Médica do inglês <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)</i>
M.I.N.I.	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional <i>(do inglês Mini International Neuropsychiatric Interview)</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PHQ-9	Questionário de saúde do paciente <i>(do inglês Patient Health Questionnaire)</i>
PRIME-MD	Avaliação da Atenção Primária de Transtornos Mentais <i>(do inglês Primary Care Evaluation of Mental Disorders)</i>
PROPESTH	Programa de Pesquisa e Ensino de Transtornos de Humor
PRP	Programa de Recrutamento do PROPESTH
RR	Risco Relativo
SADS	Cronograma de Transtornos Afetivos e Esquizofrenia <i>(do inglês Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia)</i>
SCID-I	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM
SCO	Síndrome Cerebral Orgânica
STAR*D	Alternativas de tratamento sequenciado para aliviar a depressão <i>(do inglês Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)</i>

TB	Transtorno Bipolar
TD	Transtornos depressivos
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TDPM	Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
TRI	Teoria de Resposta ao Item
YMRS	Escala de Mania de Young

RESUMO

Introdução: A avaliação de resposta aos tratamentos em pacientes com transtornos depressivos ou bipolares com apresentação mista necessita de instrumentos rápidos e consistentes. Uma das alternativas seria o uso de subescalas como a de Mania de Bech-Rafaelsen modificada revisada (BRMaS-MR) e a de Depressão de 6 itens (HAM-D6). **Objetivo:** Avaliar as propriedades psicométricas e a capacidade de avaliar resposta da BRMaS-MR e a HAM-D6 em pacientes com sintomatologia depressiva com características mistas submetidos ao tratamento farmacológico em regime ambulatorial.

Metodologia: Foi realizada uma reanálise psicométrica baseada em um ensaio clínico aberto e randomizado, com 106 pacientes com sintomatologia depressiva com especificador misto pelo DSM-5 e pelos critérios de Cincinnati atendidos no Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos de Humor (PROPESTH) do Hospital Psiquiátrico São Pedro que foram incluídos nesse estudo aberto de 12 semanas. Foi utilizada a análise de Mokken para avaliar a unidimensionalidade da HAM-D6 com a BRMaS-MR. Foi realizada uma análise de Concordância Kappa entre a escala composta pelas duas subescalas comparadas com a união de duplas de escalas da Hamilton-D17 com cada uma das três escalas de mania (YMRS, BRMS, CARS-M). **Resultados:** A BRMaS-M apresentou homogeneidade moderada a forte e confiabilidade

sustentada com a HAM-D17, além da forte correlação com as combinações da escala HAM-D17 e YMRS. A BRMaS-M com a HAM-D6 ou HAM-D17 apresenta tamanho de efeito grande (1,30 e 1,41) na avaliação da resposta ao tratamento. A BRMaS-M associada a HAM-D17 apresentou concordância substancial com a YMRS com a HAM-D17 ($k=0,607$).

Palavras-chave: estudo comparativo, pesos e medidas, escalas de graduação psiquiátrica, mulheres, transtorno depressivo, transtorno bipolar.

ABSTRACT

Introduction: The assessment of response to treatment in patients with depressive or bipolar disorders with mixed presentation requires fast instruments with internal consistency and capable of evaluating the proposed treatments. One of the alternatives would be the use of subscales such as modified and revised Bech-Rafaelsen Mania (BRMaS-MR) and 6-item Depression (HAM-D6). **Objective:** To evaluate the psychometric properties and the ability to evaluate the response of BRMaS-MR and HAM-D6 in patients with depressive symptomatology with mixed characteristics submitted to outpatient pharmacological treatment. **Methods:** A psychometric reanalysis was performed based on an open-label, randomized clinical trial with 106 patients with DSM-5 depressive symptomatology and the Cincinnati criteria met at the Psychiatric Disorders Research and Teaching Program (PROPESTH) of the São Pedro Psychiatric Hospital who were included in this open 12-week study. Mokken analysis was used to evaluate the unidimensionality of (HAM-D6) with BRMaS-MR. Kappa Concordance analysis was performed between the two scales compares with the pairing of Hamilton-D17 scales with each of the three mania scales (YMRS, BRMS, CARS-M). **Results:** The BRMaS-M exhibited moderate to strong homogeneity and sustained reliability with the HAM-D17, as well as strong correlation with combinations of the HAM-D17 and Young Mania Rating Scale (YMRS). Combined with either the HAM-D6 or the HAM-D17, the BRMaS-M had a large effect size (1.30 and 1.41, respectively) for assessment

of treatment response. Combined with the HAM-D17, the BRMaS-M had substantial agreement with YMRS with HAM-D17 ($k = 0.607$).

Keywords: comparative study, weight and measures, psychiatric status rating scales, women, depressive disorder, bipolar disorder.

INTRODUÇÃO

É comum ouvir alguém dizer que está deprimido, quando se encontra apenas triste, desanimado ou sem energia. Este conceito de depressão causado pela baixa atividade nervosa se repete em diferentes lugares do mundo, onde os termos médicos e expressões populares vão ao encontro dessa ideia: *depressio* do latim, *niedergedrückt* do alemão, *downcast* ou *down in the dumps* do inglês, *abattement* do francês e o *abatido* do espanhol, todos eles envolvem a ideia de ser para baixo. Em parte, isso se deve à unidade diagnóstica e a grande variabilidade de apresentações dessa síndrome que incluem, na verdade, variações agitadas ou mistas¹.

Na evolução do conceito da depressão, ela era inicialmente um sintoma que poderia estar presente em muitas condições. Ziehen compreendeu de que o termo insanidade maníaco-depressiva, proposta por Kraepelin, contempla a ideia do termo depressão como um sintoma associado a uma doença, a mania; propondo a insanidade maníaco-melancólica como a denominação mais adequada¹. Griesinger, que descreveu formas intermediárias e é considerado o pai da pesquisa empírica e biológica da psiquiatria alemã, considerava a melancolia uma doença dos afetos (estados emocionais intensos e alterados), distinguindo-os em duas grandes classes: as afirmativas expansivas, como felicidade, alegria e esperança, e as depressivas, negativas, como desânimo, tristeza e medo^{1; 2}.

Os médicos e leigos relacionam automaticamente que o estado de humor deprimido se deve a menor atividade do sistema nervoso, considerando a prescrição de antidepressivos para a maioria dos pacientes que se parecem

abatidos. Alternativamente, considera-se o tratamento com medicamentos antimaníacos para aqueles que se comportam muito animados. No entanto, há evidências clínicas importantes de que os processos cerebrais excitatórios podem causar ansiedade, desânimo e sintomas de inibição¹. Os tratamentos úteis para apresentação mista são os medicamentos antimaníacos. Um exemplo dessa variedade de apresentação é o estupor maníaco, onde não há inibição do pensamento. O paciente não fala, mas quando se recupera, ele revela que haviam tantos pensamentos em sua cabeça ocorrendo de forma tão rápida que não conseguia pronunciá-los¹.

O reconhecimento dos estados de mania e melancolia como condições de uma mesma doença foi apontado por Areteu da Capadócia (século I d.C.); porém, a concepção de apresentações simultâneas de ambos os estados, denominada de estados mistos, foram descritas por Emil Kraepelin e Wilhelm Weygandt em 1899. Desde então, devido à falta de clareza das fronteiras destas apresentações, uma série de proposições em relação à classificação diagnóstica têm sido propostas³.

Os transtornos depressivos e bipolares representam agravamentos das condições de saúde muito comuns e carregam consigo o peso de prejuízo significativo na qualidade de vida de milhares de pessoas. Esses transtornos abrangem uma grande variedade de apresentações e a distinção entre elas nem sempre é tão clara⁴.

A prevalência dos transtornos bipolares na população em geral varia entre 0,3 e 1,4% sendo que as estimativas mais recentes indicam que a prevalência do transtorno bipolar do tipo I corresponde a aproximadamente

0,6% (indivíduo que apresentou pelo menos um episódio de mania ao longo da vida) e do tipo II é em torno de 0,4% (aquele que além de um episódio de hipomania, apresentou um episódio depressivo maior em sua vida)⁵. Essas taxas podem ser muito maiores se forem utilizados estudos longitudinais e incluídas apresentações como o transtorno ciclotímico e os transtornos bipolares secundários a condições médicas ou induzidos por substâncias ou medicamentos⁶.

As apresentações dos transtornos bipolares podem envolver episódios de mania, hipomania, depressão e diferentes combinações de especificadores, incluindo as características mistas (que apresentam prevalência maior em mulheres, além de estarem associadas a pior resposta terapêutica, pior prognóstico e maiores taxas de suicídio)^{7; 8; 9; 10}.

Os transtornos depressivos, igualmente, não tem uma unidade de apresentação, o transtorno depressivo maior (TDM) consiste em problema de saúde complexo e de alta relevância, com um curso crônico em quase 20% dos casos, apresenta altas taxas de recorrência, redução da expectativa de vida e aumento da mortalidade^{11; 12; 13}. Este transtorno está associado a altos níveis de incapacitação, elevadas taxas de absenteísmo, licenças médicas, redução da produtividade, diminuição da renda familiar e aumento de desemprego¹⁴. Existem projeções de que o TDM, até 2030, se torne a principal causa de incapacidade dentre todas as doenças, isso ajustado aos anos de vida (que inclui dados de mortalidade e morbidade)¹⁵. Sua prevalência é maior em mulheres, com taxas quase duas vezes maiores nesse sexo. A prevalência mundial é em torno de 5,5% para mulheres e 3,2% para homens^{16; 17; 18}. Em estudos de prevalência ao longo da vida, as taxas variam de 15 e 16,8%. Em

São Paulo e Porto Alegre, as taxas foram semelhantes 16,2% e 16,1% respectivamente^{19; 20; 21; 22}.

Segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5), para que o TDM seja firmado é necessário a presença dos sintomas na maior parte do dia, trazer sofrimento e ter duração mínima de duas semanas. As combinações de sintomas devem envolver obrigatoriamente a presença de humor para baixo/tristeza e/ou falta de prazer além de outros sintomas somando no mínimo cinco sintomas, sendo eles: alteração no apetite ou peso; alterações no sono, na redução da energia, perda de interesse, agitação ou lentificação, culpa exagerada, sentimentos de desvalia, falta de esperança, ansiedade e ideação de suicídio²³.

Os episódios depressivos ocorrem como apresentação sintomatológica do transtorno bipolar (TB), muitas vezes não diagnosticado, devido ao viés de memória (pacientes, por vezes, não recordam episódios de hipomania ou mania quando inqueridos)²⁴.

No DSM-5, houve uma mudança relevante na categorização dos estados mistos, que passaram a ser reconhecidos como uma condição que especifica um estado de depressão ou hipo/mania e, para que tal diagnóstico seja realizado, deve existir a concomitância de apenas de três sintomas do episódio oposto quando apenas um estado satisfazer os critérios completos de hipo/mania ou depressão. Essa mudança suscita a melhor compreensão da manifestação do especificador misto nos episódios depressivos²³.

A utilização de escalas de mania e depressão na avaliação de pacientes pode ser um modo de simplificar a avaliação da resposta terapêutica. Tendo

em vista a busca de recursos concisos nas avaliações, o presente estudo buscou avaliar a dimensionalidade e capacidade de avaliar a resposta pela união de duas subescalas: a de Mania de Bech-Rafaelsen modificada e revisada de 6 itens (BRMaS-MR) a de Depressão de 6 itens (HAM-D6). Essa união de subescalas foi comparada a duplas compostas pela Escala de Depressão Hamilton de 17 itens (HAM-D17) e uma das três escalas de mania - Escala de Mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS), a escala de mania de Young (YMRS), a Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (CARS-M). Os indivíduos avaliados foram submetida ao tratamento com um dos três estabilizadores – Carbonato de Lítio, Ácido Valproico ou Carbamazepina – e apresentavam depressões com especificador misto em um seguimento de doze semanas no Programa de Ensino e Pesquisa em Transtornos de Humor (PROPESTH) no Hospital Psiquiátrico São Pedro.

REVISÃO DA LITERATURA

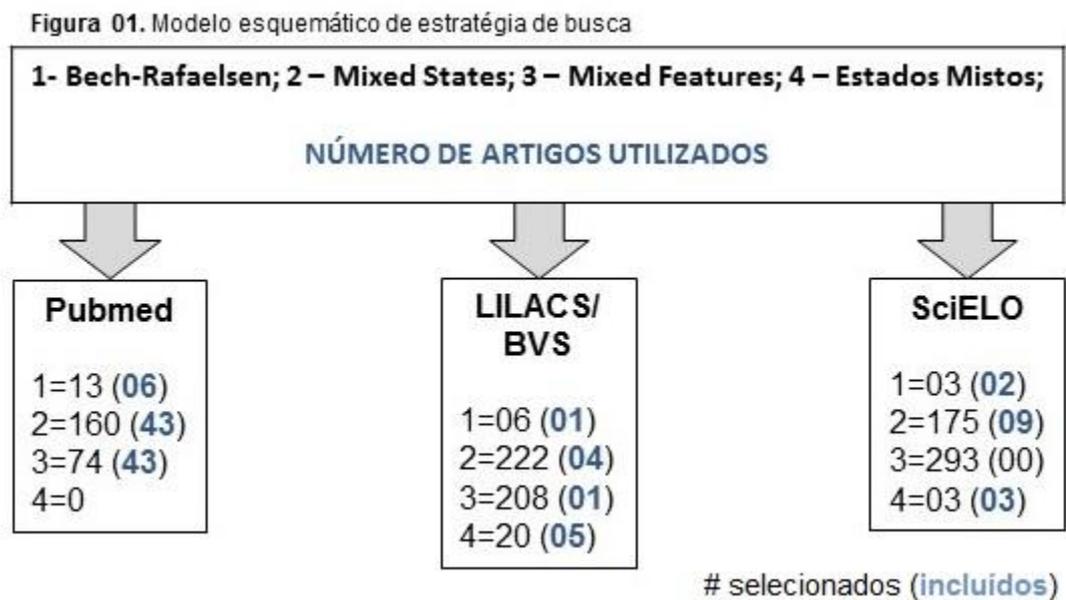
Estratégia de busca

Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, SciELO e BVS/LILACS. A busca foi realizada em março de 2018, sem restrição de data e de idioma.

Os termos em inglês compreendidos na busca foram: “bech-rafaelsen”, “mixed states” e “mixed features” e seus descritores em português: estados mistos. Na busca foi realizada a restrição dos artigos que apresentassem os descritores acima discriminados nos seus títulos [Title]. Foram incluídos artigos

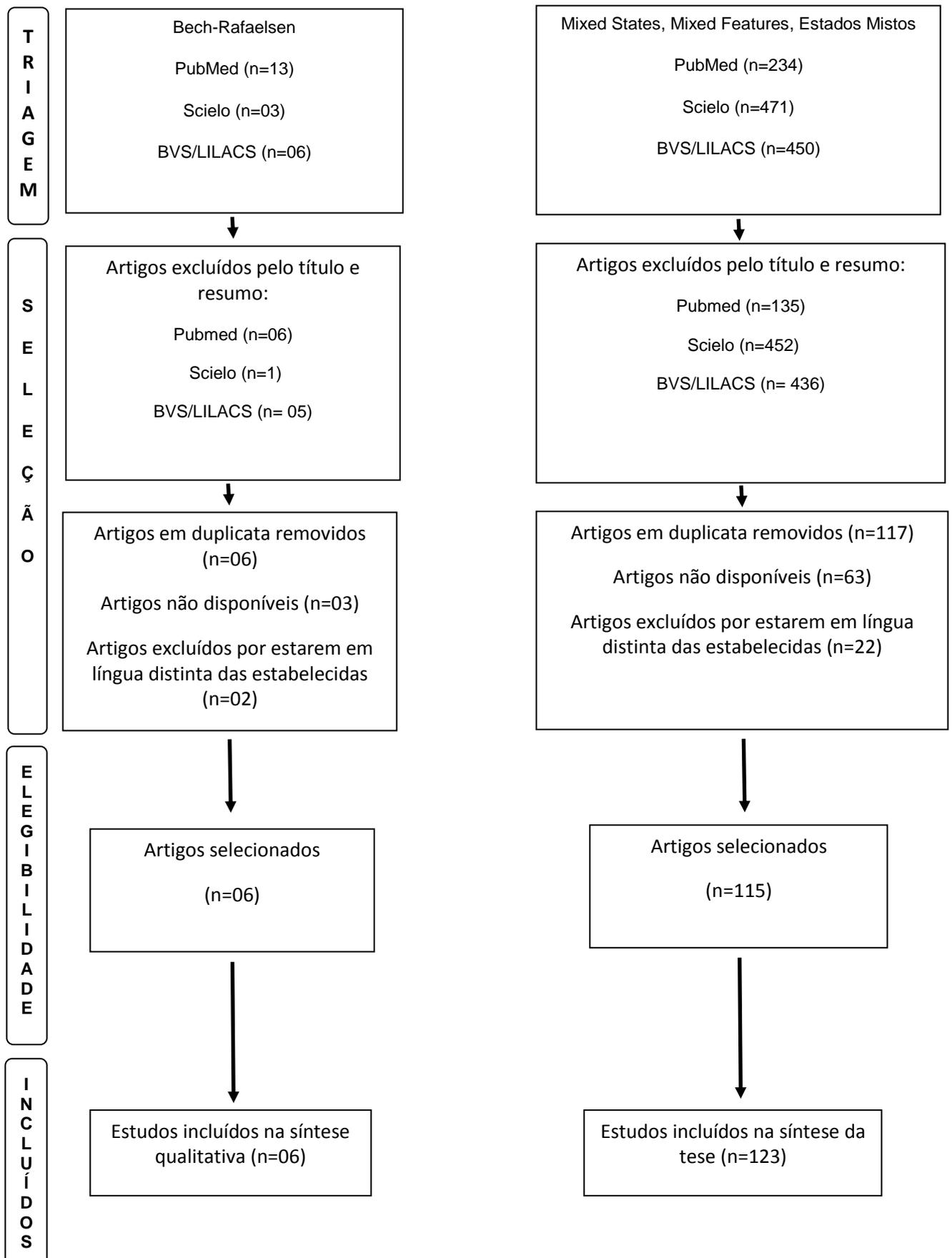
referenciados pelos estudos adicionais quando a análise era pertinente ao tema.

Na Figura 01 pode-se observar a estratégia de busca completa utilizada nas bases de dados.



Com base nos artigos encontrados pela estratégia de busca, o número de artigos utilizado para a elaboração desta proposta totalizou 129, conforme ilustrado na Figura 02.

Figura 02. Diagrama de seleção de artigos



Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos publicados em periódicos nacionais ou internacionais, em que foram realizadas avaliações em indivíduos em estados mistos ou características mistas, assim como revisões sobre o tema. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: literatura não publicada (teses e dissertações), estudos com dados incompletos e estudos sem enfoque na descrição clínica, utilização da escala de Bech-Rafaelsen para o estado de depressão (tal revisão foi realizada pelo nosso grupo recentemente)²⁵, avaliação de resposta ao tratamento farmacológico ou medidas psicométricas em crianças ou adolescentes, aqueles que não estivessem em inglês, espanhol ou português. Estudos selecionados em mais do que uma fonte foram incluídos apenas uma vez.

Seleção dos estudos e extração de dados

Inicialmente, um revisor avaliou os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca. Os resumos que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para a avaliação dos textos completos. Nessa segunda fase, o mesmo revisor avaliou os artigos na íntegra e fez suas seleções de acordo com os critérios de elegibilidade pré-especificados. Os desfechos extraídos dos estudos foram as avaliações psicométricas da escala de Bech-Rafaelsen. Estudos que relataram pelo menos um desses desfechos foram incluídos na revisão sistemática. Em seguida, foram utilizadas tabelas padronizadas para a

extração de dados referentes às amostras, delineamento, métodos de avaliação e principais resultados de cada estudo incluído.

Análise de dados

A heterogeneidade das medidas dos resultados e do número amostral dos estudos impediu a realização de uma meta-análise. Portanto, uma análise descritiva dos estudos revisados é apresentada na Tabela 01.

Tabela 01. Análise descritiva dos estudos revisados

Autor	Tipo de Avaliação	N	Objetivo	Conclusões
Bech P. et al. 1979	Avaliação Psicométrica	49	Avaliação da homogeneidade e confiabilidade interobservador.	A homogeneidade do BRMaS foi de 0,72 e 0,94 para 10 dos 11 itens ($P < 0,001$). Apresentou alta concordância (coeficiente de Kendall $W = 0,79$, $n = 9$, $P < 0,01$, para a escala geral, e $W = 0,84$, $n = 9$, $P < 0,001$ para a subescala).
Licht R.W. and Jensen, J.1997	Avaliação Psicométrica	100	Validação da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen usando análise de estrutura latente.	O BrMAS-M (versão modificada) demonstrou cumprir os critérios estatísticos para validade (análise de estrutura latente) até então não cumpridas pelas demais escalas de mania. Seis itens foram selecionados nessa nova versão.
Rossi A. et al. 2001	Avaliação Psicométrica	124	Análise fatorial de sintomas psiquiátricos abrangidos pelas Escala de Mania (BRMaS) e Escala de Melancolia de Bech-Rafaelsen.	Cinco fatores foram relevantes e capazes de detectar 66,7% da variância total.

Bech P. et al. 2001	Avaliação Psicométrica	80	Comparar validade interna e externa da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS) com a escala de Impressão Clínica Global (CGI) na sua capacidade de medir a resposta terapêutica.	A BRMaS mostrou ter consistência interna alta (Coeficiente alfa de Cronbach 0.80 e 0.90) e ser uma escala unidimensional (Coeficiente de Loevinger de homogeneidade de 0.29 e 0.49). O teste de McNemar demonstrou maior capacidade da BRMaS 0,525 [0,41-0,638] em avaliar resposta terapêutica quando comparada com a CGI 0,3 [0,203 – 0,413] $P \leq 0,01$.
Bech P. 2002	Revisão	-	Revisar de 20 anos do uso da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen como medida de resultados.	A BRMaS é a primeira escala de mania que cumpre critérios psicométricos básicos de validade interna, confiabilidade e validade externa. Além de ser unidimensional, ou seja, a pontuação total é uma estatística suficiente para avaliar a gravidade da doença (validade de construto).
Vieta E. et al. 2008	Avaliação psicométrica	385	Avaliar as propriedades psicométricas da versão em espanhol da Escala de mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS) e Escala de melancolia.	Consistência interna α de Cronbach para BRMaS de 0,88. As versões espanholas de ambas as escalas apresentaram estimativas psicométricas em pacientes bipolares tratados em atendimento ambulatorial.

Evolução do conceito de depressão com especificador misto

Grécia antiga

Na antiguidade os quadros compatíveis com depressões eram chamadas de melancolia, do grego *melas* (negra) e *cholé* (bile), termo baseado nas teorias humorais de Alcmaeon da Crotona e pelos pré-Hipocráticos (500-400 a.C) que explicavam que os estados de saúde se deviam a um equilíbrio entre os quatro humores (sangue, bile amarela, bile negra e fleuma) e de que as doenças tinham relação com a oscilação delas²⁶. A tristeza severa e outros transtornos mentais eram devidos a um desequilíbrio na interação desses líquidos corporais, especialmente a bile, e o cérebro. A mania também compreendia uma mais ampla gama de apresentações clínicas, incluindo por exemplo, frenite, algo que hoje poderia corresponder a um quadro de delírium (um quadro confusional associado a uma condição orgânica)²⁷.

Os autores hipocráticos compreendiam que os transtornos mentais não eram causados por forças sobrenaturais e sim por uma condição da natureza do próprio homem. Foi Sorano de Éfeso (I sec a.C) quem abordou a relação entre mania e melancolia, entendendo que se tratavam de duas doenças distintas, mas com sintomas prodrômicos semelhantes. Porém, são os registros de Areteu da Capadócia (I d.C) que apontam pela primeira vez a compreensão de que a mania e a melancolia se tratavam de duas apresentações da mesma doença².

Desde a antiguidade clássica até o final do século XIX, a melancolia foi descrita de várias formas, muitas das quais seriam hoje consideradas estados afetivos mistos. A primeira e uma das melhores descrições de melancolia agitada é encontrada em Hipócrates, em Doenças II:

“Ansiedade: o paciente sente algo como um espinho que pica suas entranhas. Ele foge da luz e das pessoas, ama a escuridão e é apanhado pelo pânico, ele fica aterrorizado e vê visões assustadoras, pesadelos terríveis e às vezes pessoas mortas. A doença ataca a maioria das pessoas na primavera²⁸.”

Pré-Kraepelinianos

Richard Mead (1673-1754), na Inglaterra, reacendeu a suspeita de que a mania e melancolia eram condições diferentes do mesmo processo. Vincenzo Chiarugi (1759–1820), na Toscana, desenvolveu uma classificação baseada na melancolia, na mania e na amentia (imbecilidade) e escreveu que a mania significava uma loucura delirante²⁷.

No século XIX, Esquirol e Pinel permaneciam com o entendimento de que episódios de mania e depressão eram síndromes separadas. No entanto um aluno de Esquirol, Jean-Pierre Falret, em 1851 descreveu uma doença que chamou de *Folie Circulaire* cuja apresentação era caracterizada por uma depressão de ciclo contínuo, mania e intervalos de duração variável, tal como hoje, reconhecemos os transtornos bipolares². Há referência de possíveis depressões com características mistas com as denominações de *melancolia moria*, *melancolia saltans*, *melancolia errabunda*, *melancolia silvestre*, *melancolia furens* e *melancolia entusiastica* por Bossier de Sauvages e William

Cullen no século XVIII. Richarz cunhou o nome de *melancolia agitans*, porém foi Heinroth (1773-1843) em seu livro “Transtornos da Vida Mental ou Transtornos Mentais” quem usou a palavra *mischung* (misturar em alemão) para descrever estados mistos de exaltação e fraqueza que estavam divididos em três categorias (transtornos de humor mistos, transtornos mentais mistos, transtornos de volição mista)^{1; 2}.

A descrição de estados mistos de melancolia e excitação também é tema de Wilhelm Griesinger, um fundador da psiquiatria científica alemã, no seu livro *Patologia e Tratamento das Doenças Mentais*. Griesinger descreveu formas intermediárias (*Mittelformen*) em que ocorria a mudança de depressão para exaltação maníaca, além de estados de melancolia com exaltação de longa duração de volição e de melancolia com impulsos destrutivos. Ele descreveu uma posição intermediária entre os dois tipos de afeto, entre os estados de depressão mental, melancolia em sentido estrito, melancolia com tendências destrutivas e melancolia com excitação¹. Assim como Areteu da Capadócia, Griesinger descrevia que durante o desenvolvimento de melancolia em mania, existia uma mistura de ambas as apresentações²⁹.

As descrições de Kraepelin

Emil Kraepelin (1856-1926) é frequentemente lembrado pela diferenciação da *dementia praecox* (esquizofrenia) da doença maníaco-depressiva (onde estavam caracterizadas quase todas as formas de melancolia e de mania e pela substituição definitiva do termo melancolia por depressão. Pode se pensar que ele estabeleceu uma classificação dimensional dos transtornos de humor ou espectro bipolar³⁰.

Sem dúvida, foram Emil Kraepelin e seu aluno Wilhelm Weygandt os grandes responsáveis pelo estabelecimento do conceito dos estados mistos a partir dos conhecimentos até então desenvolvidos, suas descrições clínicas e suas categorizações permitiram o avanço da compreensão destes estados²⁷.

Em 1888, Clouston, de Edimburgo, descreveu a melancolia motora excitada, termo que enfatiza a natureza excitatória da agitação³¹. No ano seguinte, o primeiro livro dedicado apenas aos estados mistos foi escrito por Wilhelm Weygandt, aluno e colega de Kraepelin, baseado em um estudo realizado em Heidelberg com o título de "*Über die Mischzustände des Manisch-Depressive Irreseins*" (Sobre os estados mistos na Insanidade Maníaca-Depressiva). Em seus escritos ele descreve muitas apresentações desses estados, os três mais importantes seriam o estupor maníaco, a depressão agitada e a mania improdutiva³². Kraepelin, a partir de uma abordagem descritivo-fenomenológica, desenvolveu o conceito dos estados mistos, conforme pode ser visto na tabela 02.

Tabela 02: Evolução do conceito dos estados mistos proposto por Kraepelin*

4ª EDIÇÃO (1893)	6ª EDIÇÃO (1899)	7ª EDIÇÃO (1904)	8ª EDIÇÃO (1913)
1. Estupor maníaco	1. Estado maníaco com inibição	1. Mania furiosa	1. Mania depressiva ou ansiosa
	2. Estados depressivos com excitação	2. Excitação depressiva	2. Depressão excitada
		3. Mania improdutiva com pobreza de pensamento	3. Mania com pobreza de pensamento.
		4. Estupor maníaco	4. Estupor maníaco
		5. Depressão e fuga de ideias	5. Depressão com fuga de ideias
		6. Inibição maníaca	6. Inibição maníaca

*Baseada em Marneros, 2001²

Na primeira edição (1883) de seu livro-texto, Kraepelin propôs a melancolia ativa entre os estados excitados e a distinguiu da melancolia periódica, que em qualquer caso é marcada por ideias delirantes e agitação ansiosa. Somente a melancolia da insanidade circular, marcada pela inibição psíquica e física, corresponde ao quadro clínico do presente distúrbio da depressão maior³³. Na segunda (1887) e terceira (1889) edições, Kraepelin distinguiu entre melancolia ativa, muito agitada, e melancolia simplex^{34; 35}. Na quarta edição do seu livro-texto, descreve o estupor maníaco que mais tarde o reconhece como um estado misto, na edição seguinte deste livro (1896), ele usa pela primeira vez os termos *mischzustande* e *mischforme*, estados mistos e formas mistas, respectivamente^{36; 37}. Na sexta edição (1899), apresentou o conceito da insanidade maníaco-depressiva e descreveu os estados mistos: mania com inibição do pensamento, estupor maníaco, mania querelante,

estados de transição e depressão com fuga de ideias³⁸. Na sétima edição (1904), ele introduziu entre os estados mistos agitação depressiva e mania com pobreza de ideias³⁹. Na oitava edição (1913), Kraepelin reconheceu a melancolia involutiva na insanidade maníaco-depressiva, aceitando os resultados da investigação realizada por seu aluno Dreyfus (1907) sobre os mesmos pacientes em Heidelberg. A importância da descrição de Dreyfus se deve a esse ser mais um estado misto da insanidade maníaco-depressiva. Nesta edição ele descreve e define seis estados das apresentações mistas, esse modelo é até hoje reconhecido de alta relevância e são eles: mania depressiva ou ansiosa, depressão excitada, mania com pobreza de pensamento, estupor maníaco, depressão com fuga de ideias e mania inibida⁴⁰.

Tabela 02.

Tabela 02: Os seis estados mistos segundo Emil Kraepelin, 1910

	HUMOR	ATIVIDADE	PENSAMENTO
Mania depressiva ou ansiosa	+/-	+	+
Depressão agitada ou excitada	-	+	-
Mania com pobreza de pensamento	+	+	-
Estupor maníaco	+	-	-
Depressão com fuga de ideias	-	-	+
Mania inibida	+	-	+

Legenda: (-) reduzida (+) elevada. Fonte: Adaptado de Tung (TUNG, 2007)⁴¹

Kraepelin propôs uma pedra angular ao conceber os estados mistos maníaco-depressivos, partindo da excitação ou depressão dos três domínios da vida psíquica: o intelecto (linha de pensamento mais que seu conteúdo), o humor e a volição, expressos na atividade psicomotora¹.

Distinguir entre os três domínios da vida psíquica, tem sido uma ideia constante na cultura ocidental que decorre tanto de Platão⁴² com seus três elementos da alma: racional, emocional e apetitiva; assim como dos três poderes psíquicos de Aristóteles, denominadas de faculdades racionais, sensoriais e apetitivas. O mesmo ocorre com Kant⁴³ ao propor três faculdades mentais: o racional, a sensação de prazer ou dor, e a faculdade apetitiva. Estas instâncias da mente tiveram uma grande influência na compreensão e classificação dos distúrbios psíquicos, bem como a concepção de distúrbios maníacos mistos em particular¹.

Para Kraepelin, estados mistos eram descritos primariamente como fenômenos transitórios de um estado para outro (mania-melancolia), mas também se apresentavam como um estado isolado que, com certa frequência, ocorriam em estágios mais avançados e muitas vezes associados a uma evolução desfavorável como descreve em 1921, p.4, 191-192:

Observamos também “formas mistas” clínicas, nas quais os fenômenos de mania e melancolia são combinados um com o outro, de modo que surgem estados, os quais são de fato compostos dos mesmos sintomas mórbidos que estes, mas não podem, sem coerção, ser classificados tanto com um quanto com o outro. [...] Os estados mistos frequentemente caem fora dos limites dos estados comuns de forma bastante óbvia. [...] Nosso agrupamento habitual em ataques maníacos ou melancólicos não corresponde aos fatos, mas exige expansão substancial, se for para reproduzir a natureza. Ao mesmo tempo, resultou que essa expansão se deu não na direção de entrar em consonância com sintomas mórbidos novos, mas apenas da combinação diferente de sintomas mórbidos já conhecidos. Além disso, percebeu-se que os estados mistos, mesmo quando aparecem não como interpolações, mas como episódios independentes, se comportam com respeito a seu curso e questão de modo bastante similar às formas de costume e, por último, que eles poderiam, no mesmo curso mórbido, apenas tomar o lugar dos outros episódios, em especial após uma certa duração da enfermidade⁴⁴.

Pós-Kraepelianos

Infelizmente, a partir da terceira década do século XX, o interesse pelos estados mistos diminuiu de forma expressiva. Isto foi baseado na oposição ao conceito de Kraepelin por parte de psiquiatras alemães proeminentes com Karl Jaspers e Kurt Schneider. O primeiro era contrário ao conceito unitário da doença maníaca-depressiva e a tentativa de segmentar a mania e a depressão a três constituintes: pensamento, humor e volição⁴⁵. O segundo acreditava que os sintomas mistos eram nada mais que uma mudança de um estágio para outro⁴⁶.

A escola de Wernicke, Kleist e Leonhard se opuseram a sistemática de Kraepelin na Alemanha²; ²⁷. Eles não estavam de acordo com o conceito unitário da "insanidade maníaco-depressiva" de Kraepelin e prosseguiram com modificações na tradição de *Folie* (1851a, b), *folie circulaire* e Baillarger (1854), *folie a double forme*. Eles elaboraram um complexo sistema de classificação para as "psicoses fásicas", que era diferente da proposta por Kraepelin e deram pouca atenção aos estados mistos. Leonhard, 1957, definiu como "estados parciais" as manifestações psicopatológicas da depressão e da mania, que são atípicas no sentido de que não são completas. Estes eram muito comuns, mas bastante distintos dos estados mistos incomuns no sentido de Kraepelin⁴⁷.

Apenas 68 anos após a monografia de Weygandt (1899b), Stavros Mentzos (1967) retoma com a importância devida, publicando sobre os estados mistos na qual reflete as ideias da chamada "escola de Hamburgo", sob a liderança de Burger-Prinz, que continuou a tradição de estados mistos; no

entanto, de uma forma muito mais complicada do que a delimitação de Kraepelin. A escola de Hamburgo distinguia três tipos de "formas mistas": os "estados mistos" de Kraepelin (*Mischzustande*); "psicoses mistas" (*Mischpsychosen*), algo equivalente aos transtornos esquizoafetivos; e um terceiro grupo consistindo de psicoses "*Mischbild*" e "*Mischbildhaft*", que é de difícil tradução para as nomenclaturas internacionais modernas. Ele escreveu: " Usamos os termos 'imagem mista' (*Mischbild*) e *mixed-piced* (*mischbildhaft*) como um termo guarda-chuva para caracterizar vários estados psicopatológicos, também envolvendo quadros psicóticos-produtivos, onde o conflito simultâneo-contraditório ou mudança rápida de energia e de humor é a principal característica" (Mentzos, 1967, p. 10)⁴⁸. Após a monografia de Mentzos, nenhuma investigação sobre estados mistos foi feita na Alemanha até meados da década de 1980².

No final da década de 1980 e início da década de 1990, agora com um arsenal terapêutico mais amplo, as respostas insatisfatórias dos pacientes com apresentação mistas suscitou o interesse em compreender esses estados. Hagop Akiskal propôs uma nova ótica sobre essas apresentações, formulando um conceito até então negligenciado nas propostas anteriores, a influência do temperamento dos indivíduos acometidos por episódios de mania ou depressão⁴⁹. Esses autores entendem que os estados mistos se manifestam quando um temperamento atua em um episódio afetivo de polaridade oposta. Desta forma, a mistura do temperamento e sintomas podem dar origem a quadros mistos, como nas seguintes combinações: um indivíduo com temperamento depressivo estando em mania; um indivíduo com temperamento ciclotímico estando em depressão maior; assim como, um temperamento

hipertímico estando em depressão maior. Na formulação de Akiskal (1992), há três tipos diferentes de estados mistos^{50; 51}:

Tipo B-I: "temperamento depressivo + psicose maníaca"

Tipo B-II: "temperamento ciclotímico + depressão maior"

Tipo B-III: "temperamento hipertímico + depressão maior"

Nos estados mistos, o tratamento e profilaxia são mais complexos. Esses achados levaram a pesquisa psiquiátrica moderna às origens históricas dos estados mistos e conseqüentemente a Kraepelin e a Weygandt².

DSM e as mudanças conceituais das depressões com apresentações mistas

O conceito de melancolia foi substituído pelo conceito de depressão endógena na psiquiatria europeia e pelo conceito de reação depressiva nos Estados Unidos. Influenciada pelos conceitos psicanalíticos propostos pela obra "Luto e Melancolia" escrito por Sigmund Freud em 1915 e de acordo com a ideia dos tipos de reação de Meyer^{19; 52}.

Na sua terceira edição, o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) substituiu os termos de melancolia, depressão endógena e reação depressiva pelo termo depressão maior, essa visão unitária foi incitada desde 1920, devido à dificuldade em dividir em relação à causalidade, prognóstico e tratamentos essas formas de apresentação^{1; 53}. Outra mudança importante no DSM III foi a introdução do termo transtorno bipolar no lugar da doença maníaco-depressiva. Na classificação proposta pelo

DSM-5, utilizada mundialmente, a categoria diagnóstica de Transtorno Depressivo Maior (TDM) inclui muitas síndromes depressivas diferentes²³.

Assim como as características mistas, as características melancólicas passaram a ser compreendidas como um especificador para os episódios depressivos. Para que tal característica seja reconhecida, ela deve estar presente durante o período mais grave do episódio atual, deve obrigatoriamente apresentar falta de prazer em quase todas as atividades ou apresentar uma falta de reatividade a estímulos em geral prazerosos e, além de um desses, apresentar três ou mais dos seguintes sintomas: uma qualidade distinta de humor depressivo caracterizado por prostração profunda, desespero e/ou morosidade ou pelo chamado humor vazio, depressão regularmente pior pela manhã, despertar muito cedo pela manhã, acentuada agitação ou retardo psicomotor, anorexia ou perda de peso significativa e/ou culpa excessiva ou inadequada²³.

O especificador “com características melancólicas” é uma forma tipicamente severa de depressão que é particularmente sensível à terapia farmacológica. Essa subclassificação pode ser vista como um esforço para preservar o termo mais antigo em psiquiatria. Sem dúvida, essa síndrome descrita anteriormente teria sido chamada de *melancolia simplex* no passado, mas não revela o quadro dramático de ansiedade, medo, raiva e ideias delirantes que tradicionalmente têm sido associadas ao termo melancolia e ainda são vistas hoje na prática clínica^{1; 23}.

Apesar da unidade na nomenclatura de episódio depressivo maior, essa condição pode acometer indivíduos bipolares ou não, além de existir uma grande possibilidade de especificadores, sem levar em conta o aspecto

proposto da influência da personalidade sobre essas apresentações, revelando a grande diversidade de combinações^{1; 23; 51}.

A diferença mais marcante é encontrada entre as síndromes depressivas caracterizadas por sintomas inibitórios, como a presença de retardo psicomotor e aqueles marcados pela falta inibição, como a presença de agitação psicomotora, agitação interna, pensamentos acelerados ou em abundância, pressão de fala ou acelerada, irritabilidade, labilidade do humor e outros sintomas de natureza excitatória; sintomas presentes nas apresentações mistas. Inevitavelmente, a carência de estudos com agrupamento de indivíduos com características semelhantes levou os psiquiatras a trata-los da mesma maneira⁵⁴.

O problema psicopatológico fundamental na depressão mista ou agitada é de que os processos excitatórios podem causar dor psíquica, ansiedade, ideias suicidas, anedonia, incapacidade de funcionar e outros sintomas que são geralmente associadas e causadas por depressão^{40; 54}.

A depressão agitada ou mista não só se manifesta como uma mistura estado afetivo, mas também não responde satisfatoriamente aos tratamentos com antidepressivos, apresenta uma piora, podendo ocorrer um aumento da agitação e insônia, maior sofrimento e o surgimento de sintomas psicóticos, impulsividade e ideias suicidas. Existem muitos casos de depressão aparentemente simples que, quando em uso de antidepressivos, transformam-se em depressão mista. Se os antidepressivos forem continuados a alternância de estados mistos e depressão pode persistir⁵⁴.

Na depressão agitada, a agitação psíquica interna, o humor deprimido e ansiedade dominam o quadro clínico. A agitação psicomotora está presente em

muitos casos, mas não em todos. Agitação interna manifesta-se também com irritabilidade ou sentimentos de raiva não reativa, que combinada com desesperança, costuma ser a causa do caráter violento das tentativas de suicídio. Algumas vezes, podem ser confundidos com pacientes com traços de personalidade instável ou com transtorno de personalidade borderline, por apresentarem um comportamento de infligir-se uma dor física para aplacar a dor psíquica que pode ser expressa em uma maneira dramática ocorrendo especialmente em mulheres⁵⁵. O Transtorno de Personalidade Borderline e Transtorno Bipolar têm características clínicas em comum o que dificulta a distinção diagnóstica. A história de estresse precoce pode ser um fator diferenciador entre o transtorno personalidade borderline e o transtorno bipolar⁵⁶. Os pacientes com transtorno de personalidade borderline costumam apresentar sintomas psiquiátricos mais graves de ansiedade, impulsividade, depressão, desesperança e ideação suicida do que aqueles com transtorno bipolar⁵⁷.

É muito comum os pacientes que sofrem de depressão agitada queixarem-se de estarem perturbados e se sentirem atropelados por muitos pensamentos. Um dado muito relevante na prática clínica é que esses pensamentos rápidos não são expressados espontaneamente pelos pacientes, nem são percebidos no discurso destes. Já a fuga de ideias em pacientes com mania é percebida pela abundância de palavras ou pressão no discurso, percebido pelo avaliador diante de um discurso logorreico. As ruminações depressivas são diferentes, elas constituem alguns pensamentos frequentes que carregam as ansiedades e medos do paciente. Na transição entre pensamentos acelerados e as ruminações, a distinção não é tão fácil. Outro

dato relevante é a relação inversa entre agitação motora e pensamentos acelerados, o mesmo fenômeno ocorre entre a presença de ideias delirantes e a agitação psicomotora nos pacientes maníacos⁵⁴.

Labilidade e reatividade emocional é também característica do quadro clínico da depressão agitada. A falta de interesse e anedonia, assim como a insônia inicial, muitas vezes associadas aos pensamentos acelerados, são sintomas muito comuns. A ausência de agitação motora gera um problema diagnóstico na distinção da ansiedade com a agitação interna no deprimido⁵⁴.

O interesse atual em estados mistos é devido aos efeitos adversos de antidepressivos e os efeitos benéficos do lítio, estabilizadores do humor anticonvulsivantes, neurolépticos e antipsicóticos atípicos⁵⁴. Nos últimos anos, um número crescente de psiquiatras expressaram desencanto com a visão oficial, propondo depressão agitada como uma forma mista de transtornos afetivos^{50; 58; 59; 60; 61; 62}.

O Sistema DSM-IV se opõe a esta visão porque os episódios depressivos agitados não atendem simultaneamente aos critérios para mania e depressão maior, uma vez que esses estados raramente ocorrem. No DSM-5, houve uma mudança de classificação: os estados mistos, assim como os sintomas de ansiedade, foram incluídos em uma condição de especificador^{23; 63}.

Para que o especificador com características mistas seja satisfeito, pelo menos três dos seguintes sintomas maníacos/hipomaníacos estão presentes quase todos os dias durante a maioria dos dias de um episódio depressivo maior: humor elevado, expansivo; autoestima inflada ou grandiosidade, loquacidade ou pressão de fala; fuga de ideias ou experiência subjetiva de que

os pensamentos estão acelerados; aumento na energia ou atividade (seja socialmente, no trabalho ou na escola, seja sexualmente); envolvimento excessivo ou maior em atividades com elevado potencial para consequências prejudiciais; redução da necessidade de sono. E para que o especificador com sintomas ansiosos seja reconhecido, deve existir pelo menos dois dos seguintes sintomas: nervosismo ou tensão; sensação de inquietação; dificuldade em concentrar-se devido a preocupações; apresentar temor de que algo terrível aconteça e/ou sentimento de que possa perder o controle de si mesmo²³.

Transtorno depressivo maior na mulher

Existem algumas justificativas referente ao risco duas vezes maior das mulheres desenvolverem TDM do que os homens, porém esses achados podem ter sido obtidos devido a uma série de fatores que atrapalham os resultados dos estudos^{64; 65; 66; 67}. As mulheres seriam mais propensas a recordar de suas alterações do humor, assim como a apresentar mais sintomas físicos e buscarem mais atendimento médico de que os homens^{68; 69; 70; 71; 72; 73; 74}.

A própria utilização de critérios diagnósticos como, por exemplo, o choro na tristeza presente entre os sintomas, poderia representar a construção de uma síndrome depressiva valorizando a apresentação feminina desses quadros⁷⁵. Apesar de existirem poucas evidências que apoiam que a apresentação seja distinta nos homens, nesses a tristeza poderia ser expressa

por abuso de substâncias, explosões de raiva, comportamento de risco ou envolvimento exagerado com o trabalho^{76; 77}.

Mulheres que já apresentavam TDM costumam referir que seus sintomas depressivos pioram no período perimenopausa, e ceder após a instituição definitiva da menopausa^{23; 70}.

Cabe ainda ressaltar que os sintomas depressivos que estão associados ao período pré-menstrual possuem uma apresentação com características atípicas de depressão: além do humor deprimido, hiper-reatividade a eventos do ambiente, hipersonia, aumento do apetite com predileção por carboidratos, maior fadiga, sensibilidade à rejeição, ansiedade e irritabilidade⁷¹. Por outro lado, existe uma correlação significativa entre presença de sintomas emocionais durante a menstruação e diagnóstico de depressão maior (7,4% do grupo controle apresentou o diagnóstico de depressão maior vs 17,1% do grupo com problemas menstruais; risco relativo = 2,6)³⁶.

Embora controversa, a evolução do Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) para outros quadros depressivos, ele serve como um bom modelo para compreender a influência hormonal sobre os sintomas de depressão, sendo incluído na categoria dos transtornos depressivos no DSM-5^{78; 79; 80}.

Questões psicossociais, genéticas e biológicas podem estar envolvidas nessa vulnerabilidade das mulheres em apresentar episódios depressivos. A exposição a maus-tratos, incluindo abuso no início da vida, parece aumentar o risco de depressão na vida adulta, porém esses achados não confirmam diferença entre os sexos^{81; 82}. Parece que falhas nas relações interpessoais desempenharam um papel mais significativo nas mulheres do que em homens^{66; 83}. Outro achado curioso é de que em classes mais favorecidas, os

homens parecem apresentar taxas maiores do que as mulheres, isso se modifica nas condições socioeconômicas mais baixas, em que o inverso ocorre⁸⁴. Alguns achados sugerem que as mulheres são mais sensíveis ao estresse interpessoal do que os homens^{85; 86}.

Em uma metanálise envolvendo mais de 20.000 indivíduos, não foi encontrada diferença na vulnerabilidade das mulheres quando comparadas aos homens em relação à hereditariedade do TDM⁸⁷. No entanto, entre as mulheres, parece haver alterações genéticas que aumentam o risco de recorrência e episódio depressivo ao longo de suas vidas. Em uma amostra de 3987 mulheres, na França, foi observado que aquelas que apresentassem um polimorfismo do gene receptor do estrogênio alfa (ESR-1), sendo homozigotas para a variante alelo G tiveram uma maior recorrência e um risco 1,6 vezes maior para transtorno depressivo ao longo da vida, quando comparadas com aquelas que eram homozigotas para o alelo A⁸⁸. O receptor alfa de estrogênio (ESR-1) desempenha função importante na ação excitatória (como medo, fome ou comportamento sexual) e regula a sinalização de sistemas neurotransmissores implicados tanto na etiopatogenia, quanto nos efeitos terapêuticos dos ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) no TDPM^{89; 90}.

Estudos com modelos animais, através da avaliação imunohistoquímica, sugerem que há uma redução na expressão de receptores alfa de estrogênio (ESR-1) na amígdala medial em ratas primíparas com expressão depressiva ou ansiosa após três semanas no período pós-parto; o mesmo, porém, não ocorre o mesmo com os receptores beta de estrogênio. Além disso, há uma expressão aumentada de ESR-1 na região pré-óptica medial no

período de 10 semanas pós-parto⁹¹. Tendo em vista que o estrogênio regula o fluxo de sangue no córtex pré-frontal (PFC), especula-se que, na fase lútea, ocorra uma diminuição de dopamina nessa região podendo, dessa forma, expressar um estado disfórico ou desinibido⁹².

Os hormônios sexuais parecem desempenhar um papel essencial para o aumento da depressão em mulheres, visto que, antes da puberdade, a prevalência de TDM entre as meninas é menor ou igual ao dos meninos^{93; 94}. O estrogênio favorece tanto a neurotransmissão serotoninérgica quanto a noradrenérgica. Por outro lado, os progestágenos, principalmente as exógenos, parecem ter efeito oposto, aumentando a atividade da monoaminoxidase que degrada a serotonina, podendo aumentar a irritabilidade e os sintomas de depressão^{68; 95; 96}. Mulheres com TDM apresentam níveis mais baixos de estradiol e as mudanças dos níveis séricos podem desencadear episódios em mulheres com maior risco para depressão⁹⁷.

Uma coorte de aproximadamente um milhão de mulheres na Dinamarca, acompanhada entre os anos 2000 e 2013, encontrou relação entre uso de anticoncepcional hormonal e subsequente uso de antidepressivos ou ao diagnóstico de depressão. As que faziam uso de pílula de progesterona apresentaram um risco relativo (RR) para uso do primeiro antidepressivo de 1,34 (IC 95%, 1,27-1,40). Aquelas que fizeram uso de dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel apresentaram um RR 1,4 (IC 95%, 1,31-1,42). As adolescentes (15-19 anos) apresentaram um RR para uso de antidepressivo de 1,8 (IC 95%, 1,75-1,84) quando faziam uso de anticoncepcionais orais combinados. O maior risco relativo para o uso de antidepressivos (RR 2,2, IC 95%, 1,99-2,52) foi encontrado naquelas que faziam uso de anticoncepcionais

apenas com progesterona⁹⁸. Tais achados foram revisados recentemente e os dados reforçam de que contraceptivos hormonais com apenas progesterona estão mais associados à depressão, fortalecendo a teoria do envolvimento da progesterona na etiologia da depressão em mulheres mais susceptíveis^{99; 100}.

A melhor resposta aos inibidores da recaptção de serotonina pelas mulheres, como ocorreu no primeiro passo do estudo multicêntrico STAR*D, pode estar associada a diferenças biológicas entre os sexos no sistema serotoninérgico¹⁰¹. Tais características nesse sistema serotoninérgico foram demonstradas em um estudo de imagem, no qual as mulheres com depressão apresentaram maior síntese de serotonina em múltiplas regiões do córtex pré-frontal e sistema límbico (envolvidas com a regulação do humor) quando comparadas a homens deprimidos¹⁰².

Escalas em Psiquiatria

Com a descoberta dos psicofármacos, surgiu a necessidade do desenvolvimento de escalas de mensuração de sintomas e de avaliação dos efeitos das medicações psiquiátricas. O uso sistemático de instrumentos de avaliação utilizados pela psiquiatria se consolidou a partir das décadas de 1950 e 1960, apesar de sua utilização ter ocorrido no final do século XIX¹⁰³. Entretanto, somente após a publicação da monografia de Feinstein sobre a clinimetria, em 1987, é que este campo da ciência foi melhor caracterizado. A

clinimetria é a área que se ocupa de índices, domínios ou instrumentos utilizados para descrever ou medir sintomas, sinais físicos ou outros fenômenos clínicos¹⁰⁴.

A validade de escalas em psiquiatria compreende:

1. A validade de conteúdo avalia os itens da escala para determinar a correspondência com características conhecidas de uma síndrome;
2. A validade convergente é adequada quando uma escala mostra valores de Pearson de, pelo menos, 0,50 na correlação com outras medidas da mesma síndrome;
3. A validade discriminante mostra que grupos que diferem em seu diagnóstico podem ser separados pelo uso da escala em estudo;
4. A validade preditiva, para medidas da gravidade sintomatológica, é determinada por uma capacidade estatisticamente significativa em prever mudanças ao tratamento;
5. A validade fatorial é estabelecida através do uso da análise fatorial ou de técnicas relacionadas (como, por exemplo, a análise dos componentes principais) para demonstrar que uma estrutura com significado pode ser encontrada, a partir da mesma escala.

Já a confiabilidade dos instrumentos avaliados deve demonstrar três tipos análise:

1. O coeficiente alfa de Cronbach é utilizado para avaliar a consistência interna e estimativas maiores ou iguais a 0,70 refletem confiabilidade adequada. A consistência interna de itens individuais, por sua vez, é calculada pelo uso do coeficiente de correlação de Pearson e os itens devem ter uma correlação maior do que 0,20;

2. A confiabilidade teste-reteste avalia a extensão na qual múltiplas administrações da escala geram os mesmos resultados. Quando escores de um instrumento são esperados a apresentarem mudanças em resposta a um tratamento efetivo. Os valores para a confiabilidade teste-reteste e a de interavaliadores deve estar no mínimo em 0,70 (se utilizado Pearson) e de 0,60 (para ICC). Para a confiabilidade teste-reteste de itens individuais de uma dada escala, um coeficiente de Pearson maior que 0,70 é considerado aceitável;
3. A confiabilidade interavaliadores avalia a extensão na qual múltiplos avaliadores geram o mesmo resultado. Embora o coeficiente de correlação de Pearson seja, com frequência, usado para esse fim, o método mais adequado acaba sendo o coeficiente de correlação intraclasse (ICC ou *Intraclass correlation*), o qual permite o ajuste para a concordância ao acaso.

Escala Hamilton

A escala Hamilton de depressão (HAM-D) (ANEXO 01), criada por Hamilton através da Teoria Clássica dos Testes (TCT), publicada em 1960 para avaliar sintomas de depressão em adultos não idosos. Embora o autor reconhecesse a necessidade de revisões posteriores, ela rapidamente se tornou a medida padrão de avaliação da gravidade da depressão. É até hoje a escala mais amplamente utilizada, sendo considerada pela psiquiatria o padrão-ouro das avaliações de resposta aos antidepressivos^{105; 106; 107}.

Hamilton baseou-se em entrevistas realizadas com pacientes deprimidos e seus familiares, além das descrições originais de depressão de Kraepelin¹⁰⁸. A escala original era composta por 21 itens, mas em seus estudos posteriores foram retirados os quatro últimos itens, porque além de serem menos frequentes, eles contribuíam para definir o tipo de depressão e não sua intensidade. A versão mais utilizada da HAM-D é a escala de 17 itens, que passou a ser utilizada para definir a resposta clínica em estudos quando há a diminuição de 50% da pontuação inicial da HAM-D17¹⁰⁹.

Os itens da HAM-D17 englobam as categorias de humor (item 1), cognitivas (itens 2, 3, 17), somáticas (itens 4, 5, 6, 12, 13, 14, 15 e 16), motores (itens 8 e 9), sociais (item 7) e de ansiedade (itens 10 e 11). Os itens são pontuados de 0 a 4, com pontuação máxima de 52 pontos. A escala não possui ponto de corte específico, mas convencionou-se utilizar a pontuação acima de 24 para classificar pacientes muito graves, de 19 a 23 pontos para depressão grave, 14 a 18 para grau moderado, 8 a 13 para grau leve e abaixo de 7 para indivíduos normais ou em remissão. Logo, os aspectos cognitivos e somáticos representam 50% da pontuação total da escala, enquanto que 16% se referem a sintomas ansiosos e 8% ao humor^{110; 111}.

No primeiro estudo com a HAM-D17 no Brasil em 1980, ela apresentou baixa sensibilidade em detectar a intensidade da sintomatologia depressiva, correlacionando com a Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e a escala visual análoga do humor¹¹². No entanto, em sua adaptação para a população brasileira realizada por Freire *et al.* (2014), ao serem avaliados 231 pacientes com TDM, depressão bipolar e controles, ela apresentou sensibilidade de 0,90 e especificidade 0,91, sendo capaz de diferenciar os

pacientes com depressão, visto que eles apresentaram características significativamente diferentes do grupo de controle¹¹³.

Além disso, um estudo com 91 pacientes (52 com TB e 39 com TDM) submetidos a tratamento farmacológico realizado por Carneiro e colaboradores encontrou uma boa confiabilidade da HAM-D17 tanto no início (alfa de Cronbach de 0,83) quanto no final (alfa de Cronbach de 0,85) do tratamento¹¹⁴. Em outro estudo com 130 pacientes deprimidos, com o objetivo de avaliar a estrutura fatorial da versão brasileira HAM-D17 em comparação a versão francesa, os pesquisadores concluíram que o instrumento apresentou uma estrutura fatorial similar com um modelo de quatro fatores na versão francesa e seis na versão brasileira¹¹⁵.

Conforme Freire *et al.* (2014), existem vários estudos que identificaram a presença de diferentes dimensões que compõe a HAM-D17, variando de 4 a 8 fatores¹¹³. Essa variação, em diferentes estudos, ocorre em consequência da variação da homogeneidade da amostra, o que consiste em uma limitação do método matemático da TCT¹¹⁶. A TCT, através da análise fatorial, permite a avaliação dos traços latentes (conjunto menor de variáveis que explicam aspectos comuns ao conjunto original) e estrutura de uma escala, mas não de sua dimensionalidade, ou seja, o uso de sua pontuação total como uma medida estatisticamente válida^{117; 118}.

A validade de constructo da HAM-D17 sofre muitas críticas por representar uma medida multidimensional. Ela inclui mais sintomas do que a sintomatologia nuclear ou central que define a depressão. Tem, também, possíveis limitações para avaliar a sua sensibilidade na mudança clínica de

pacientes depressivos, além da sua dificuldade para definir remissão de forma empírica baseada nos pontos de corte^{117; 119; 120; 121}.

Para a avaliação da eficácia dos fármacos antidepressivos são necessárias escalas adequadas para medir a gravidade da depressão¹²². A escala deve ser capaz de identificar se houve melhora na gravidade do transtorno após o tratamento e ainda permitir identificar qual o tratamento mais eficaz. Por esse motivo, o total da pontuação obtida nestas escalas deve refletir a soma dos itens, os quais devem contribuir de maneira individual e em forma de *ranking* ou ordenação conforme a gravidade da doença. Isto só ocorre quando a escala preenche os critérios de unidimensionalidade, conhecidos também como homogeneidade¹²³.

A homogeneidade pode ser avaliada através de análises da chamada psicometria moderna ou Teoria de Resposta ao Item (TRI), proposta por Georg Rasch (1960). Segundo Bech (2012), essa análise paramétrica só deveria ser realizada após a escala ter sido considerada clinicamente válida¹¹⁶. Em contrapartida aos modelos da teoria paramétrica, a análise não-paramétrica de Mokken não exige qualquer suposição a respeito da distribuição do traço latente na população ou sobre os parâmetros dos itens¹²⁴.

Licht *et al.* avaliaram a HAM-D17 tanto por análise de Rasch como por análise de Mokken e identificaram que ela não apresentou propriedades de unidimensionalidade. Portanto a HAM-D17 não poderia ser considerada uma escala de propriedades clinimétricas adequadas, pois ao ser criada por Hamilton não apresentou validade de clínica e tão pouco validade de constructo. Em função de todas estas questões levantadas, alguns pesquisadores têm sugerido que a HAM-D17 não é um instrumento ideal para

ser usado em ensaios clínicos randomizados (ECR) de avaliação de antidepressivos¹²².

Na busca de soluções para estas críticas, várias subescalas foram criadas baseadas na HAM-D17¹¹⁹. Entre as versões abreviadas, a mais utilizada e que apresenta a melhor validade clínica foi a desenvolvida por Bech *et al.* em 1975 composta por 6 itens (HAM-D6): item 1, humor deprimido; item 2, sentimentos de culpa; item 7, trabalho e interesses; item 8, retardo psicomotor; item 10, ansiedade psíquica; item 13, sintomas somáticos gerais¹²⁵. Em outro estudo, foi avaliada a validade de constructo da HAM-D17 pela TRI através da análise de Rasch, mas apenas os itens da HAM-D6 demonstraram ser uma medida unidimensional da sintomatologia depressiva¹²⁶. Posteriormente outros estudos confirmaram a unidimensionalidade da HAM-D6 com a HAM-D17 e a MADRS^{127; 128}, inclusive para avaliar pacientes com depressão bipolar^{129; 130}. Além disso, outra capacidade apresentada pela HAM-D6 é de medir a unidimensionalidade várias vezes em determinado período de tempo de tratamento, sem sofrer variações devido à idade ou ao gênero, tal condição é definida de transferibilidade¹³¹. Tal competência é de grande importância quando se avalia a resposta ao tratamento em ECR (mudança de gravidade ao longo do tempo e validade externa)¹³².

Escala de Bech-Rafaelsen ou Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)

A Escala de Mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS) (ANEXO 02) foi desenvolvida em 1978 derivada primeiramente das escalas de mania de Beigel e de Peterson, para ser aplicada na forma de uma entrevista semiestruturada

breve, conduzida pelo clínico^{133; 134; 135}. O objetivo da sua elaboração foi incluí-la como um dos polos de avaliação de “estados maníaco-melancólicos”, no qual o polo da melancolia seria avaliado pela escala de Hamilton para depressão. Sendo assim, a BRMaS investiga a presença *versus* a ausência de sintomas maníacos, sua gravidade e sua mudança em resposta ao tratamento. É composta por 11 itens: atividade motora; atividade verbal; fuga de ideias; voz/nível de ruído; hostilidade/destrutividade; humor; autoestima; contato social; sono; interesse sexual e trabalho. Cada item é pontuado em uma escala de 5 categorias, na qual 0= não presente, 1= bastante leve ou duvidoso, 2= leve, 3 = moderado, 4= grave. Seis itens foram selecionados pela sua relevância teórica e prática para o comportamento maníaco em oposição à escala de depressão de Hamilton. A BRMaS contempla tanto aspectos relatados pelo paciente, quanto os observados pelo entrevistador e é administrada, em geral, em 15 a 30 minutos¹³⁶.

A Bech-Rafaelsen é a única escala de avaliação de mania que apresenta estudos com análise de dimensionalidade, coeficiente alfa de Cronbach e da análise dos componentes principais. Na análise da consistência interna, por exemplo, a análise da estrutura latente desta escala, a partir do modelo de Rash, demonstrou que, tanto em pacientes com mania leve e moderada, quanto naqueles com mania grave, ela persiste como uma escala unidimensional. Em relação à fidedignidade interavaliadores, ela apresenta uma concordância excelente, avaliada pelo Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC), sendo considerada o melhor padrão de mensuração dessa qualidade psicométrica. A BRMaS também apresenta excelentes resultados quando avaliadas a consistência interna e a validação concorrente.

Interessante observar que essa escala apresentou sensibilidade às mudanças abruptas ocorridas após o uso de antipsicóticos em quadros maníacos quando comparada com a escala de Impressão Clínica Global (CGI). A BRMaS é uma escala fácil de ser preenchida, simples e já testada para vários parâmetros psicométricos e está disponibilizada língua portuguesa¹³⁶.

Algumas das suas limitações são: a ausência de avaliar os sintomas psicóticos, presentes nas apresentações mais graves e a avaliação sucinta das alterações de pensamento (de modo semelhante à escala de Young)¹³⁷. Além disso, não possui “âncoras” explicativas como as existentes na Escala de Young na sua versão modificada em português¹³⁸ e na Escala de Altman^{139; 140}.

Licht e Jensen, através de um estudo observacional em 100 pacientes maníacos internados (38 homens e 62 mulheres), fizeram uso de diferentes métodos para análise de estrutura latente da BRMaS¹⁴¹. Apesar da aplicação de modelos de estrutura logística latente não confirmarem estatisticamente a aditividade da BRMaS, quando excluídos cinco fatores: quatro com baixa discriminação (humor, autoestima, sono e interesse sexual) e o trabalho (devido à condição de internação). Segundo este modelo de mensuração, ela apresentou uma validade concorrente aceitável, uma adequada sensibilidade na discriminação entre respondedores e não respondedores (resposta de 50% na escala de admissão), além do critério de transferibilidade. A escala que resultou desse trabalho passou a ser chamada de Escala de Mania Modificada de Bech-Rafaelsen (BRMaS-M) contemplando apenas 6 itens: atividade motora; atividade verbal; fuga de ideias; voz/nível de ruído; hostilidade; e contato social. Aos seis itens restantes foram atribuídas categorias de

pontuação de 0 a 2, variando teoricamente de 0 a 12 em seus escores totais, divergindo da original que varia de 0 a 4, variando de 0 a 44^{133; 141}.

Escala de Altman ou Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M)

A Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M) (ANEXO 03)¹³⁹ foi desenvolvida em 1994 para investigar a presença *versus* a ausência de sintomas maníacos, sua gravidade e sua mudança em resposta ao tratamento, na forma de uma entrevista semiestruturada breve conduzida pelo clínico. Ela contém 15 itens, divididos em seis graus de gravidade de 0 (ausente) a 5 (extremo); exceto o item (*insight*) que é pontuado de 0 a 4. Estes itens foram selecionados da *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) com base na sua habilidade em caracterizar a apresentação maníaca. Um aspecto que a discrimina da BRMaS e da Escala de Mania de Young é o fato de a EACA-M contemplar sintomas psicóticos (alucinações e delírios), assim como ela exclui sintomas específicos de depressão e ansiedade, que são melhor avaliados pelas escalas de depressão, com a HAM-D17¹⁰⁶. Outro aspecto favorável é a presença de perguntas padronizadas que auxiliam o clínico na coleta das informações, além de contemplar aspectos não apenas relatados pelo paciente ou observados pelo entrevistador, ou seja, comportamento observado pela equipe da Unidade de Internação, fora da entrevista¹⁴⁰.

Diferentemente da Escala de Young¹³⁷ que é considerada a escala “padrão-ouro” em estudos com pacientes bipolares, a EACA-M preencheu uma

série de pré-requisitos de propriedades psicométricas¹³⁹. Comparativamente, o conteúdo que originou a escala de Young que derivou apenas da revisão da literatura e da experiência clínica dos autores, a EACA-M derivou de um instrumento já reconhecido pela comunidade científica. Em função disso, a escala de Young apresenta falhas na avaliação de sintomas tão importantes em apresentações maníacas, além de fazer escolhas absolutamente arbitrárias em escolher três itens que receberam a maior pontuação, o que não se repete na EACA-M¹³⁷.

A EACA-M apresenta resultados bem consistentes quando utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC), considerado hoje o melhor padrão de mensuração da qualidade psicométrica. Assim como apresenta resultados excelentes quanto à sua consistência interna e validação concorrente, possui também em sua análise dos componentes principais dois fatores distintos importantes do ponto de vista de clínico: um fator formado por sintomas classicamente maníacos e um fator formado por sintomas psicóticos. Essa condição apresenta a possibilidade de avaliar a distinção dos efeitos das medicações antimaníacas e dos antipsicóticos. Apesar dos avanços em relação às análises psicométricas descritas anteriormente. Os estudos utilizando a EACA-M apresentam a fragilidade de baixo número amostral e baixa representatividade de pacientes maníacos em suas análises¹³⁹.

Escala de Mania de Young ou Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)

A Escala de Mania de Young (ANEXO 04), criada em 1978, visa à detecção de sintomas específicos, à quantificação da sua gravidade e à ponderação de mudanças dessa gravidade ao longo do tempo. Portanto, é um dos instrumentos capazes de caracterizar e quantificar a intensidade e a variável de sintomas presentes em um episódio maníaco, podendo ser utilizado tanto como medida complementar na avaliação clínica, como no controle metodológico em estudos clínicos. Pelo fato dela apresentar bons indicadores psicométricos em seu estudo original, ser de rápida e simples aplicação e abranger os principais sintomas de um episódio maníaco, é considerada o padrão ouro entre as escalas de mania, apesar de não ter sido realizada uma análise de componentes principais na sua versão original, isso foi feito na versão em português^{110; 137; 138}.

No Brasil, na tradução e adaptação para o português realizada por Vilela *et al.*, foi mantida a estrutura de pontuação da escala original. Porém visando sanar algumas limitações observadas no original, foram acrescentados um roteiro semiestruturado de perguntas-guia, a definição operacional dos itens e um detalhamento mais aprofundado nos pontos de ancoragem, de modo a facilitar a sua aplicação sistemática. Por exemplo, foram retirados dos itens originais “distúrbio de pensamento” e “conteúdo de pensamento” exemplos errôneos de manifestações como alucinações e distração, ou seja, na realidade, correspondem a alterações de sensopercepção e de atenção, respectivamente. A Escala de Young, devido a tais modificações, passou a ser denominada de Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)^{110; 138}.

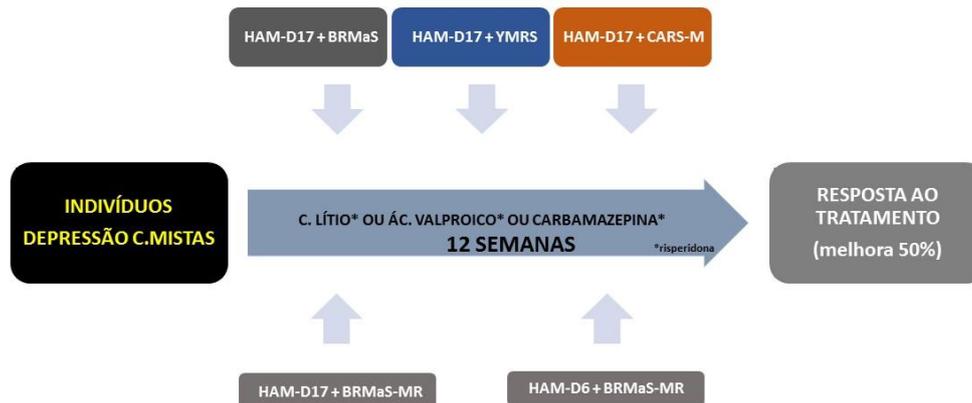
Em um estudo brasileiro com um total de 55 pacientes bipolares do Tipo I em episódio maníaco, foram testadas as propriedades psicométricas da EAM-m. Os dois fatores de maior carga foram: fator 01 (sintomas maníacos tipicamente afetivos e de aceleração) e fator 02 (sintomas mais inespecíficos), no qual corresponderam respectivamente a 30,5% e 18,1% da variância dos dados¹³⁸.

Outras escalas

Escala de Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impressions - CGI*)

A escala de impressão clínica global (ANEXO 05) é um instrumento utilizado pelo clínico para pontuar a gravidade da doença, assim como a mudança no quadro clínico ao longo do tempo quanto do tratamento. Leva em consideração a experiência do clínico em relação ao transtorno ou doença que o indivíduo está sendo ou não acometido. Os dois primeiros blocos (gravidade e mudança) contém sete itens cada. Na avaliação da gravidade, variam de 1 a 7 (ordem crescente de gravidade). Na avaliação da mudança ao longo do tempo variam de 1 a 7 (de grande melhora até grande piora), ambos pela impressão do avaliador¹⁴².

MAPA CONCEITUAL



Tendo em vista que já é comprovada a validade da associação de escalas de depressão com escalas de mania para avaliar a resposta a estabilizadores de humor em indivíduos com depressão com especificador misto, no presente estudo foram avaliadas as propriedades psicométricas da BRMaS-MR com a HAM-D17 ou HAM-D6 comparando com as combinações das escalas completas (BRMaS ,Young, EACA-M).

JUSTIFICATIVA

A escala de Depressão de Hamilton de 06 itens (HAM-D-6), conhecida como a Escala de Melancolia ou Escala de Depressão de Bech, é utilizada em estudos para avaliação do tratamento farmacológico da sintomatologia depressiva. Contudo sua associação com a escala de Mania de Bech-Rafaelsen Modificada (BRMaS-M) não foi, até então, utilizada para a avaliação do estado de depressão com especificador misto. A ampliação dos critérios para o especificador misto, proposta pelo DSM-5 como sendo uma condição passível de ocorrer em episódios depressivos uni ou bipolares, assim como em estados de mania ou hipomania, revela a necessidade de avaliar instrumentos rápidos e consistentes. A subescala de Mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS-M) (atividade motora, atividade verbal, velocidade do pensamento, intensidade da voz, hostilidade e contato social) apresenta avaliação psicométrica adequada, assim como a subescala de Hamilton de Depressão (HAM-D6) (humor depressivo, culpa, diminuição das atividades e interesses, retardo psicomotor, ansiedade psíquica e sintomas somáticos). Desta forma, o presente estudo propõe uma nova estratégia: a união de duas subescalas consistentes para avaliar suas propriedades psicométricas em conjunto quando comparadas à união da escala de Hamilton-D17 com cada uma das três escalas de Mania (Young, Bech-Rafaelsen ou Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania) em pacientes com depressão mista submetidos ao uso de três estabilizadores de humor (Carbonato de Lítio, Ácido Valproico ou Carbamazepina) e risperidona quando existiam sintomas psicóticos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar as propriedades psicométricas da BRMaS-MR em associação com as versões de 17 e 6 itens da HAM em pacientes com depressões mistas.

Objetivos específicos

Avaliar a homogeneidade e consistência interna de duas propostas de redução para seis itens da BRMaS.

Avaliar a correlação da BRMaS-MR com a YMRS.

Avaliar a homogeneidade e consistência interna da HAM-D17 e HAM-D6.

Avaliar a correlação entre as combinações da BRMaS-MR com a HAM-D17 e HAM-D6 quando comparada a combinações da YMRS com a HAM-D17 ou CARS-M com a HAM-D17.

ARTIGO

MATEUS RECHE (Orcid ID: [0000-0001-6703-0931](https://orcid.org/0000-0001-6703-0931))

Article type: Original Article

Psychometric properties of the 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D6) and the 6-item Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMaS-M) in depressed patients with mixed features on mood-stabilizer therapy

HAM-D6 and BRMaS-M in mixed depression?

Mateus Reche^{1,2*}, Alexandre K. da Silva^{2,5}, Ana F. da S. Lima³, Marcelo P. de A. Fleck⁴, Edison Capp^{1,6}, Helena von E. Corleta¹, Flávio M. Shansis^{2,5}

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

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

³Institute of Health Technology Assessment (AITS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Postgraduate Program in Psychiatry, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵School of Medicine, Vale do Taquari University (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil.

⁶Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Heidelberg, Germany.

*Corresponding author: [Mateus Reche, Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos de Humor, Ambulatório Melanie Klein, Hospital Psiquiátrico São Pedro. Avenida Bento Gonçalves, 2460, Porto Alegre, RS 90650-001, Brazil.]

Phone: +55-51-[3339-2111](tel:+55-51-3339-2111)

E-mail: matrech@msn.com

ABSTRACT

Objective: Mixed features are commonly observed in clinical practice, and their inclusion as a specifier in DSM-5 has rekindled discussion not only in the diagnostic field, but also regarding treatment and response monitoring. This study sought to evaluate the psychometric properties of the Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMaS-M) when combined with the 17- and 6-item Hamilton Depression Rating Scales (HAM-D) in patients with mixed depression. **Methods:** The psychometric properties of the BRMaS-M, combined with the HAM-D17 or HAM-D6, were assessed in 106 outpatients presenting with depression with mixed features. **Results:** The BRMaS-M exhibited moderate to strong homogeneity and sustained reliability with the HAM-D17, as well as strong correlation with combinations of the HAM-D17 and Young Mania Rating Scale (YMRS). Combined with either the HAM-D6 or the HAM-D17, the BRMaS-M had a large effect size (1.30 and 1.41, respectively) for assessment of treatment response. Combined with the HAM-D17, the BRMaS-M had substantial agreement with what compared to the YMRS with HAM-D17 ($k = 0.607$). **Conclusion:** Our findings suggest that combined use of the BRMaS-M and HAM-D17 is a streamlined and adequate strategy to evaluate treatment response in patients with mixed-specifier depression.

Keywords: Hamilton Depression Rating Scale; Bech-Rafaelsen Mania Scale; depression scale; mania scale; psychometric properties; depression; mixed features.

Significant findings:

- Evaluation limited to the core symptoms proposed by HAM-D6 appears to be insufficient in patients with mixed features. The scale had no internal reliability, even when combined with the BRMaS-M.
- When combined, the BRMaS-M and HAM-D17 maintained internal consistency and had a large effect size for assessing response to treatment with mood stabilizers in patients with “mixed-specifier” depression.

Limitations:

- Our study was restricted to outpatients in a predominantly female population (82.1%). It is possible that the male population or those treated in an inpatient setting would exhibit different symptoms not adequately assessed by the scales used in the present study, such as severe psychotic symptoms.

1. Introduction

The concept of depression initially regarded it as a symptom that could be present in many conditions. However, as the concept evolved, this feature was long overlooked(1). Although the two phases of bipolar disorder in its classic form consist of major depressive episode and mania, these states are often not mutually exclusive(2). The states of mania and melancholia were first recognized as two conditions within a same disease by Aretaeus of Cappadocia, an ancient Greek physician of the first century B.C. However, the concept of simultaneous presentations of both states – so-called mixed states – was first described by Emil Kraepelin and Wilhelm Weygandt in 1899(3). Ever since, countless propositions regarding the diagnostic classification of such presentations have been presented, due to a lack of clarity on the boundaries of this condition(4).

Depressive and bipolar disorders represent deteriorations of very common health conditions, and impose a burden of significant quality of life impairment on thousands of people. Bipolar and depressive disorders have a wide range of presentations, and the distinction between the two is not always clear(5).

The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) recognized and consolidated mixed states under various conditions, including unipolar depressions – not only in bipolar I disorder as in its previous version(6, 7). This change in nosological definition increases the need for adequate treatment monitoring methods.

The overall prevalence of bipolar disorders in the general population ranges from 0.3 to 1.4%. The most recent rates for bipolar I (at least one lifetime episode of

mania) and bipolar II disorder (at least one major depressive episode, in addition to at least one lifetime episode of hypomania) are approximately 0.6% and 0.4% respectively(8). These rates may be much higher if longitudinal studies are used and if drug-induced bipolar disorders are included(9).

The presentations of bipolar disorders may involve episodes of mania, hypomania, depression, and different combinations of specifiers – including mixed features, the main focus of this study. This presentation is more prevalent in women, and is associated with worse response to treatment, worse prognosis, and higher rates of suicide(10).

The advent of psychopharmacology created a need for scales to measure symptoms and evaluate the effects of these medications(11). The use of mania and depression scales in the evaluation of patients with mixed presentations may help simplify monitoring of treatment response. One alternative has been to combine the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D21) with the Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMaS), the Young Mania Rating Scale (YMRS), and Altman's Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M)(12-14).

Considering the ongoing search for brief, improved instruments for this purpose, the importance of psychometric parameters (validity and reliability)(15), and the possibility of assessing treatment response by combining two scales, the present study set out to test the BRMaS-M(16) combined with the HAM-D-6 or HAM-D-17(17-19) in outpatients with depression with mixed features.

2. METHODS

2.1 Study sample and procedure

A total of 106 volunteers, aged 18–72 years, who were not on current psychopharmacotherapy and had not taken any other psychoactive drug specifically for mood disorders in the past 30 days were admitted to the Mood Disorders Research and Education Program (PROPESTH) at Hospital Psiquiátrico São Pedro, in the city of Porto Alegre, Brazil. Those with substance use disorder were required to remain substance-free for 30 days before the study and throughout its duration. Patients with organic brain syndrome, pregnant women, nursing mothers, those at current risk of suicide, and those who met criteria for inpatient psychiatric treatment were not included in the study. The provenance of the volunteers varied widely, including public primary health care unit and private practices; some responded to recruitment placed in local media and through PROPESTH profiles on social networks. This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Psiquiátrico São Pedro under protocol no. 09013.

After a thorough explanation of the purpose of the study, written informed consent was obtained from each participant. Data were obtained from a pragmatic clinical trial of the effectiveness of three treatment algorithms (unipolar depression, bipolar depression, and mixed states), in the conducted in the Brazilian Unified Health System(20).

2.2 Measures

First, volunteers were administered the Mini-Mental State Examination(21). Those who scored at or above 24 points were asked to complete two self-report

screening instruments for mood disorders: the Patient Health Questionnaire (PHQ9)(22) for unipolar mood disorders and the Hypomanic Symptoms Checklist, Brazilian Version (HCL-BV-32) for bipolar mood disorder(23). Volunteers who scored above the cutoff point on at least one of the two screening instruments then underwent a structured diagnostic interview with administration of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Brazilian version 5.0.0(24). Those who received a DSM-IV-TR diagnosis of mood disorder (depressive, hypomanic, or mixed episode) also underwent a clinical diagnostic interview to confirm or rule out the screening diagnosis. Diagnosis of mixed symptoms was not restricted to DSM-IV-TR criteria; the Cincinnati criteria were used as well(10, 25). (Figure 1).

Due to the outpatient nature of the program, volunteers with manic symptoms were referred to a psychiatric emergency department for access to inpatient care and were considered ineligible for further participation in the present study(20).

Patients were randomized to receive one of three mood stabilizers (carbamazepine, lithium carbonate, or valproic acid) as monotherapy. Those who did not show at least 25% improvement in 4 weeks or 50% response in 8 weeks in relation to baseline scale scores were re-randomized to receive a combination of two mood stabilizers. In those who developed psychotic symptoms but had no indications for inpatient psychiatric care, risperidone was added to the regimen, regardless of the week of treatment. After 12 weeks, response to medication (defined as a reduction of at least 50% in both depression and mania scores from baseline) was assessed. Plasma concentrations of the three mood stabilizers were measured. Carbamazepine doses ranged from 600 to 800 mg/day (plasma levels, 8 to 12 mcg/mL), lithium carbonate doses from 900 to 1200 mg/day (serum levels, 0.8 to 1.2 mEq/L), and valproic acid doses from 1000 to 1500 mg/day (plasma levels, 50 to 125 mcg/mL)(20).

Assessments included the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (17-HAM-D)(26) and the Mania Rating Guide (MRG)(27). The MRG is a semi-structured interview developed by Shansis *et al.* which covers 21 dimensions of psychopathology, corresponding to the items of the original scales, restructured in the form of questions to assist in simultaneous completion of three mania rating instruments: the YMRS(28), the BRMaS(29), and the CARS-M(30).

2.3 Statistical Analysis

Mokken scale analysis, which is a nonparametric model of item response theory (IRT)(31), was used to evaluate whether the HAM-D17, HAM-D6, BRMaS, and BRMaS-M scales and the combinations of BRMaS-M with HAM-D6 or HAM-D17 were unidimensional, that is, if each item in the scale conveys unique information about the severity of the latent syndrome. In contrast to parametric theory models, Mokken scale analysis requires no assumption about the distribution of the latent feature in the population or the item parameters.

The minimum sample size was estimated based on recommendations made by Hair *et al.*; a need to include 5 to 10 subjects per questionnaire item was calculated. Thus, considering the 12 items of the questionnaire of interest (BRMaS-M + HAM-D6), a sample size of 60 to 120 subjects was estimated(32).

The level of significance was set at 0.05. Analyses were carried out in SPSS Version 18, except for the unidimensionality analysis, which was performed with the *Mokken* library in R(33, 34).

3. RESULTS

3.1 Demographics

The sample consisted of 106 participants with a mean age of 41.6 (\pm 11.6) years, and was predominantly female (n=87, 82.1%). Sociodemographic data, age at first diagnosis, and characteristics of first-line treatment are given in (Table 1a).

Of these 106 participants, 63 (59.4%) met the DSM-IV criteria for a mixed episode according to the MINI, whereas 43 (40.6%) met the Cincinnati criteria for mixed symptoms as assessed by clinical evaluation(10). At the time of study entry, participants had moderate mean depression scores – 19.6 according to the HAM-D17 (no depression, 0–7; mild depression, 8–17; moderate depression, 18–23; severe depression, \geq 24) – and less significant symptoms of mania (no mania, 5.2 ± 1.8 2; doubtful mania, 10.0 ± 5.2 3; mild mania, 15.3 ± 7.0 4; moderate mania, 20.9 ± 8.0 5; marked mania, 28.6 ± 7.0 6; severe mania, 32.5 ± 3.5)(35). This score is consistent with a population of patients with depression with mixed features, as proposed in the DSM-5 signifier. (Table 1b).

Over the 12-week period of assessment, lithium carbonate was the most commonly used mood stabilizer. By the 12-week follow-up, risperidone had been added to the treatment regimen in approximately 40% of the sample. The prescribed medications and their doses over the 12-week period are shown in (Table 1c).

Two proposed reductions of the original scale to six items were tested with Loevinger's H and Cronbach's alpha coefficients: one composed of the items increased verbal activity (item 2 of the original scale), irritability (item 5), elevated mood (item 6), increased social contact (item 8), increased self-esteem (item 7), and work activity (11); and another suggested by Licht and Jensen in their 1997 study(16), consisting of motor

activity (item 1 of the original scale), verbal activity (item 2), flight of thoughts (item 3), voice/noise level (item 4), hostility/irritability (item 5), and social contact (item 8). These are given in Tables (02a and 02b).

The criteria indicating unidimensionality are described by Loevinger's H coefficient of scalability. An H coefficient ≥ 0.5 indicates strong homogeneity, 0.40 to 0.49 moderate homogeneity, and 0.30 to 0.39 weak homogeneity, whereas < 0.3 indicates that the scale is not homogeneous(36). Mokken analysis was based on the homogeneity coefficient at 12-week follow-up, to ensure a score distribution with sufficient dispersion to evaluate the test using correlation coefficients.

Table 3 shows the Loevinger coefficient. The BRMaS-M had adequate internal consistency, with Cronbach's alphas ranging from 0.702 to 0.857 until week 10; when combined with HAM-D17, the combination had sustained internal consistency through week 12. No such consistency was observed in the HAM-D6.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to obtain a cutoff point for the BRMaS-M scale compared to the YMRS; the highest sensitivity and specificity values were chosen. Analysis of sensitivity and specificity to the change in symptom severity showed that the BRMaS-MR sum score remained well able to discriminate between symptomatic and non-symptomatic patients up to week 8 ($p < 0.0001$) when using YMRS as the gold standard for assessment of manic symptoms. (Table 04).

The internal validity of the HAM-D17, HAM-D6, BRMaS, and BRMaS-M, as well as of the combinations of BRMaS-M with HAM-D6 or HAM-D7, was evaluated with Cronbach's alpha coefficient of reliability. Alpha coefficients between 0.70 and 0.90 are considered to denote adequate internal validity. Testing for concurrent validity

was performed with Spearman correlation coefficients between HAM-D17, HAM-D6, YMRS, CARS-M, BRMaS, BRMaS-M, BRMaS-M + HAM-D6, BRMaS + HAM-D17, and YMRS + HAM-D17 scores. The degree of relationship between the scales was classified as follows, according to the strength of correlation: 0–0.3, weak; 0.4–0.6, moderate; 0.6–0.9, strong; and 0.9–1.0, very strong. Regarding concurrent validity (Table 5), the BRMaS-MR in combination with the HAM-D6 or HAM-D17 correlated strongly with the HAM-D17 in combination with the YMRS (Spearman correlation: 0.88; 0.93; 0.67*; 0.73; 0.97; 0.93; 0.94), except* at week 4, when it correlated moderately with the combination of HAM-D17 and YMRS, considered the gold standard; however, on the same week, it correlated very strongly with the combination of HAM-D17 and CARS-M (0.95, $p < 0.001$).

The *t*-test for related samples was used to compare the difference in means between the two time points (baseline and 12 weeks). A generalized estimating equations (GEE)(37-39) model was used to compare mean scale scores over the course of the seven measurements. As the same subject was evaluated several times, this analysis was carried out as for related samples. The model was composed of an unstructured working correlation matrix, a robust estimator covariance matrix using a normal distribution with identity link function. When significance was reached, the Bonferroni post-hoc test was used. Cohen's *d* effect size, with a 95% confidence interval, was calculated to compare the treatment-attributable change measured by the HAM-D17, HAM-D6, BRMaS, YMRS, CARS-M, BRMaS-M, BRMaS-M+HAM-D6, BRMaS-M+HAM-D17, CARS-M+HMD-D17, and YMRS+HAM-D17 scales. According to Hopkins *et al.*, the following parameters should be used to interpret the magnitude of Cohen's *d* effect sizes: 0–0.19 is trivial, 0.20–0.59 is small, 0.60–1.19 is moderate, 1.2–1.99 is large, and 2.00–4.00 is very large. The BRMaS-M alone had a

moderate effect size (Cohen's $d = 1.03$), while its combination with the HAM-D6 or HAM-D17 had large effect sizes (Cohen's $d = 1.30$ and 1.41 respectively) for comparison of treatment-attributable change in symptom severity. (Table 6)

The kappa coefficient was used to evaluate the pairwise agreement of the scale combinations BRMaS-M + HAM-D6 or BRMaS-M + HAM-D17 as compared to the YMRS + HAM-D17 or CARS-M + HAM-D17 pairs. A kappa coefficient of 0 denotes no agreement, 0–0.19 poor agreement, 0.20–0.39 fair agreement, 0.40–0.59 moderate agreement, 0.60–0.79 substantial agreement, and 0.80–1.00 almost perfect agreement. For assessment of response patterns (defined as a score reduction of at least 50% on one mania scale and the HAM-D-17), the combination of BRMaS-MR + HAM-D17 showed substantial agreement when compared to the combination of YMRS + HAM-D17 ($k = 0.607$) and moderate agreement when compared to the combination CARS-M + HAM-D17 ($k = 0.493$). (Table 7)

4. DISCUSSION

The participants of our study were evaluated between 2010 and 2014 – a period of transition from the DSM-IV-TR to the DSM-5, when the mixed specifier was included for depressive conditions and mixed features were thus no longer restricted to those with complete manic or depressive episodes(13, 14).

In our sample, approximately 60% of participants met DSM-IV criteria for a mixed episode, while 40% met the Cincinnati criteria(10). Our findings may not have included all patients with mixed-feature depressions, as the Cincinnati criteria, although less restrictive than the DSM-VI, are still more conservative than the DSM-5 definition. This may explain the greater prevalence with complete presentations as compared with the DSM-5 proposals. This also contradicts the findings of McIntyre *et al.* (2000), who

found mixed features in 59% (unipolar depression and bipolar II disorder) and 34% (bipolar I disorder) of patients(7). In our sample, mixed presentations occurred predominantly in women. This is consistent with the most recent literature, in which approximately 66% of mixed presentations originate from a depressive state; women are thus more affected(40, 41), confirming the findings of Kraepelin and Weygandt(42). This differs from the findings of Shin *et al.*, who reported that 61.5% of mixed states occurred in men – probably due to the small number of individuals with mixed features in their study(43).

The idea to reanalyze the database of our pragmatic trial was proposed by the original author of the BRMaS and HAM-D6 scales, via e-mail, after our findings caught their attention in an article published by our group in 2016. In this study, we initially evaluated the homogeneity and internal consistency of two proposed reductions of the original Bech-Rafaelsen Mania Scale to six items (see Table 2a). The proposal limited to items 1, 2, 3, 4, 5, and 8 showed greater internal consistency; thus, all subsequent analyses compared the BRMaS-M to the HAM-D6 or HAM-D17 (Table 2b).

The HAM-D6 has been the object of greater research than the BRMaS-M, but these studies were not based on analyses of patients in depressive episodes with mixed specifier, as ours were (Table 3); hence, our findings diverge from the literature regarding the unidimensionality of the HAM-D6: it showed poor to moderate homogeneity and questionable internal consistency(44, 45). In our view, such findings are in line with the idea that HAM-D6 represents an assessment of so-called melancholic depression, and that several, varied presentations of depression are not adequately addressed by its conception(46, 47). The same does not apply to our analysis of internal consistency, in which the complete 17-item scale had internal consistency. Therefore, in subsequent analyses, we combined the BRMaS-MR and HAM-D17.

Although the combination of two scales to evaluate mixed presentations is controversial, since from a conceptual standpoint mixed symptoms are more than the sum of depressive and manic symptomatology(2), in our opinion the use of both scales constitutes an adequate proposal for assessment of mixed states, given the scarcity of instruments designed specifically to evaluate these states(48, 49). In a review, Zimmerman found only two instruments that evaluated mixed symptoms according to the DSM-5 criteria: the Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia(50) and the Bipolar Inventory of Symptoms Scale(51). Furthermore, the combined use of scales for depressive and manic states is more pragmatic, as the change from one state to another is not as predictable, and more practical than use of a third scale(25). Thus, in the search for a more streamlined assessment process, we tested these scale combinations(13).

Our six-item reduction of the BRMaS was consistent with the findings of Licht and Jensen (1997)(16). In their study of 100 inpatients with mania (38 men and 62 women), they used different methods to analyze the latent structure of the BRMaS. When five factors were excluded – four due to low discrimination (mood, self-esteem, sleep, and sexual interest) and one by virtue of hospitalization (work), the resulting scale had acceptable concurrent validity, adequate sensitivity to discriminate between responders and nonresponders (50% response from baseline measured on admission), and portability. The resulting scale, which came to be called the Bech-Rafaelsen Mania Scale, Modified (BRMaS-M), covered only six items: motor activity, verbal activity, flight of ideas, voice/noise level, hostility, and social contact. These remaining six items were assigned score categories from 0 to 2, with total scores ranging theoretically from 0 to 12, thus diverging from the original scale in which 11 items range from 0 to 4 (with total scores thus ranging from 0 to 44)(16). We chose to maintain the original scoring system from 0 to 4, with total scores thus ranging from 0 to 24, and add the letter “R”,

meaning BRMaS-M, Revised, to distinguish our proposal from the 1997 Licht and Jensen modification. This decision was made to facilitate clinical practice, so that interviewers can simply use the original scale and score the reduced items only. We believe this decision is justified, since our group understands that evaluation of diagnostic status should be reviewed throughout treatment. As shown in Table 3, BRMaS-MR was somewhat advantageous in terms of homogeneity and internal consistency when compared to the original scale. This finding may be associated with the important symptoms covered by BRMaS-M that reflect the characteristics of patients with mixed presentations.

Patients with mixed features may maintain one form of presentation or the other during treatment, just as individuals with so-called “false unipolar” depression may initially present as depressive and subsequently converge to bipolar or mixed-specifier presentations.

We conclude that, according to the foregoing analysis, combination of the BRMaS and HAM-D17 provides a good strategy for assessment of patients with mixed features on mood-stabilizer therapy(13). Our findings also suggest that, while the combination of BRMaS-MR and HAM-D17 is a valuable instrument for assessment of mixed presentations, the same cannot be said for the combination of BRMaS-MR and HAM-D6 when it comes to internal consistency. We can also speculate that the lack of internal consistency of the HAM-D6 is attributable to non-melancholic presentations of depression, when this scale is limited to assessment of melancholia(52). Finally, we reiterate that the use of complete scales in patients with depressive presentations seems appropriate, considering that, during treatment, patients can migrate from one presentation to another, in which case the use of subscales alone might neglect individually important symptoms.

Acknowledgements:

We dedicate this work to the memory of Per Bech (1942–2018), in gratitude for his ideas – which prompted the conduct of this study – and, above all, for his enthusiasm for the research and development of psychometric evaluation instruments capable of faithfully assessing patients' true conditions.

Conflicts of interest:

None.

5. REFERENCES

1. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *Journal of Affective Disorders* 2001;67(1-3):229-240.
2. Zimmerman M. Measures of the DSM - 5 mixed-features specifier of major depressive disorder. *CNS Spectr.* 2017;22:196-202.
3. Marneros A. *Handbuch der Unipolaren und Bipolaren Erkrankungen.* Thieme, Stuttgart. 1999.
4. Vázquez GH et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;225:756-60.
5. Azorin J et al. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. *J Affect Disord.* 2013;146:3-377.

6. Verdolini N et al. The state of the art of the DSM-5 “with mixed features” specifier. *Scientific World Journal*. 2015.
7. McIntyre RS et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined “mixed feature specifier” in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord*. 2015;172:259-264.
8. Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2018;20(2):97-170.
9. Balanza-Martinez VT-S, R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(2):91-92.
10. Mc Elroy S et al. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1633–1644.
11. Hamilton M. The role of rating scales in psychiatry. *Psychological Medicine*. 1976;6:347–349.
12. Rossi Aea. A factor analysis of signs and symptoms of the manic episode with Bech-Rafaelsen Mania and Melancholia Scales. *J Affect Disord*. 2001;64(2-3):267-270.
13. Shansis FM et al. Evaluating response to mood stabilizers in patients with mixed depression: A study of agreement between three different mania rating scales and a depression rating scale. *J Affect Disord*. 2016;197:1-7.
14. Kieslich da Silva A et al. Assessment of the psychometric properties of the 17- and 6-item Hamilton Depression Rating Scales in major depressive disorder, bipolar depression and bipolar depression with mixed features. *Journal of Psychiatric Research*. 2019;108:84-89.
15. Bech P. The Bech-Rafaelsen Mania Scale in clinical trials of therapies for bipolar disorder: a 20-year review of its use as an outcome measure. *CNS Drugs*. 2002;16(1):47-63.
16. Licht RWJ, J. Validation of the Bech-Rafaelsen Mania Scale using latent structure analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:367-372.
17. Bech P et al. The Hamilton Depression Scale: evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand*. 1981;63:290-299.
18. Bech P et al. Factor structure and dimensionality of the two depression scales in STAR*D using level 1 datasets. *J Affect Disord*. 2011 132(3):396-400.
19. Bech P. Applied psychometrics in clinical psychiatry: The pharmacopsychometric triangle. *Acta Psychiatr Scand* 2009 120:400-409.
20. Lima AF et al. Effectiveness evaluation of mood disorder treatment algorithms in Brazilian public healthcare patients. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2018;40:26-34.
21. Folstein MF et al. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr*. 1975;12:189–198.

22. de Lima Osório F et al. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. *Perspect Psychiatr Care*. 2009;45:216-227.
23. Soares OT et al. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Braz J Psychiatry*. 2010;4:416-423.
24. Sheehan DV et al. The Mini-International Neuropsychiatri Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59(22-33): (34-57).
25. Swann AC et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):31-42.
26. Hamilton M. A rating scale for depression. *JNeurol Neuro surg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
27. Shansis FM et al. Development and application of the mania rating guide (MRG). *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):91-95.
28. Young RC et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*. 1978;133:429-435.
29. Bech P et al. The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1979;59(4):420-430.
30. Altman EG et al. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): development, reliability, and validity. *Biol Psychiatry*. 1994;36(2):124-134.
31. Mokken RJ. A theory and procedure of scale analysis. Paris. 1971.
32. Hair JF et al. *Análise Multivariada de Dados*. 6ª ed Porto Alegre: Bookman. 2009.
33. van der Ark AL. Mokken Scale Analysis in R. *Journal of Statistical Software*. 2007;20(11):1-19.
34. van der Ark AL. New Developments in Mokken Scale Analysis in R. *Journal of Statistical Software*. 2012;48(5):1-27.
35. Shansis FM et al. Desenvolvimento da versão em português da Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR). *R Psiquiatr RS, Brasil*. 2004;26(1):30-38.
36. Streiner DL. Being inconsistent about consistency: when coefficient alpha does and doesn't matter. *J Pers Assess*. 2003;80:217-222.
37. Zeger SLL, K.Y. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121-130.
38. Liang K-YZ, S.L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.

39. Guimarães LSPH, V.N. Use of the generalized estimating equation model in longitudinal data analysis. *Revista HCPA Porto Alegre*. 2012;32(4):503-11.
40. Baldessarini RJ et al. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;29(5):383-392.
41. Daban C et al. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comp Psychiatry*. 2006;47(6):433-437.
42. Goodwin FJJ, K.R. *Manic-depressive Illness: Bipolar disorders and Recurrent Depression*, second edition. : Oxford University Press. 2007.
43. Shim IH et al. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. *J Affect Disord* 2015;173:120-125.
44. Holmskov J et al. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials of antidepressants. *Eur Psychiatry*. 2017;40:76-81.
45. Martiny K et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(6):1-12.
46. Fountoulakis KN et al. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15: 1015-1026.
47. Pae C.U et al. Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J Affect Disord*. 2012;136:1059-1061.
48. Cassidy F et al. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):187-201.
49. Berk M et al. The bipolar depression rating scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar disorders*. 2007;9:571-579.
50. Spitzer RL et al. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:773-782.
51. Bowden CL et al. Development of the Bipolar Inventory of Symptoms Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 116:189-194.
52. Parker G et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):745-747.

Figure 1. Mixed symptoms according to the Cincinnati, DSM-IV, and DSM-5 criteria.

	CINCINNATI CRITERIA ^a	DSM-IV ^b	DSM-5 ^c
A full syndrome of the actual episode.			
A full syndrome of the opposite pole.			
Simultaneous presence of at least three of symptoms of the opposite pole.			
Symptoms occurring nearly every day for at least one week.			
Manic and depressive symptoms occurring simultaneously or alternating rapidly, i.e., within minutes.			
Manic and depressive symptoms are simultaneously present for at least 24 h.			
Symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode.			

a (McElroy et al., 1992), b (American Psychiatric Association, 1994), c(American Psychiatric Association, 2013)

Table 1a – Sociodemographic and clinical characteristics

Variable	Categories	n (%)
Age ³		41.6 (11.6)
Gender ¹	Female	87 (82.1)
Ethnicity ¹	White Latino	77 (83.7)
Marital status ¹	Marriage or civil partnership	53 (51)
Religion ¹	Catholic	44 (41.5)
Years of schooling ¹	1 to 4	16 (15)
	5 to 8	32 (31.1)
	9 to 12	39 (33)
	13 or more	17 (15.8)
Employed ¹		30 (28.3)
Personal income (in Brazilian reais/month) ²		800 [600; 1200]
Brazilian criterion – LSE, 2012 ¹	A and B	24 (22.7)
	C	66 (62.3)
	D and E	14 (13.2)
Past medical history		
Age at first diagnosis ³		22.4 (10.4)
Age at first diagnosis of depression ³		24.6 (9.7)
Age at first mood stabilizer ³		36.8 (11.2)
History of inpatient care ¹		35 (33)
History of attempted suicide ¹		35 (33)
Patients with psychotic symptoms at baseline ¹		59 (55.7)
First-line treatment		
AD ¹		53 (64.6)
Non-MS anticonvulsant ¹		2 (2.4)
MS anticonvulsant ¹		18 (22)
Lithium ¹		18 (22)
BZD ¹		23 (28)
Typical antipsychotic ¹		4 (4.9)
Atypical antipsychotic ¹		7 (8.4)

1: n (%); 2: median [interquartile range]; 3: mean (SD).

AD, antidepressants; BZD, benzodiazepine; MS, mood stabilizer.

Table 1b – Comparison of mean scale scores between baseline and 12 weeks by generalized estimating equations modeling

	Time point	Mean	(95%CI)	p		Time point	Mean	(95%CI)	p
YMRS	Baseline	10.5a	(9.5; 11.5)	<0.001	CARS-M	Baseline	12.5a	(11.1; 13.9)	<0.001
	12	3.7e	(3.0; 4.5)			12	4.7c	(3.5; 5.8)	
BRMaS	Baseline	7.6a	(6.7; 8.5)	<0.001	BRMaS-MR	Baseline	3.7a	(3.1; 4.3)	<0.001
	12	3.6d	(2.8; 4.5)			12	1.1d	(0.7; 1.5)	
HAM-D17	Baseline	19.6a	(18.2; 20.9)	<0.001	HAM-D6	Baseline	8.9a	(8.2; 9.5)	<0.001
	12	12.7bc	(10.9; 14.4)			12	6.3d	(5.4; 7.2)	
CGI	Baseline	4.6a	(4.3; 4.9)	<0.001					
	12	3.4b	(3.0; 3.8)						

*GEE models

#Different letters denote different means when compared over time

Table 1c – Frequency and dose of drugs prescribed

		Time point							
		Baseline		2		4		6	
		n (%)	Dose: p50 [p25; p75]	n (%)	Dose: p50 [p25; p75]	n (%)	Dose: p50 [p25; p75]	n (%)	Dose: p50 [p25; p75]
Sertraline	Yes	8 (7.5)	50 [50; 125]	2 (2.1)	675 [150; 1,200]	1 (1.1)	50 [50; 50]	2 (2.6)	50 [50; 50]
	No	98 (92.5)		92 (97.9)		86 (98.9)		74 (97.4)	
Nortriptyline	Yes	2 (1.9)	88 [75; 100]	1 (1.1)	50 [50; 50]	1 (1.1)	50 [50; 50]	1 (1.3)	25 [25; 25]
	No	104 (98.1)		93 (98.9)		86 (98.9)		75 (98.7)	
Fluoxetine	Yes	6 (5.7)	20 [20; 69]	1 (1.1)	20 [20; 20]	0 (0)	77 [77; 77]	0 (0)	77 [77; 77]
	No	100 (94.3)		93 (98.9)		87 (100)		76 (100)	
T4	Yes	2 (1.9)	100 [50; 150]	3 (3.2)	50 [25; 150]	3 (3.4)	38 [13; 100]	3 (3.9)	50 [50; 150]
	No	104 (98.1)		91 (96.8)		84 (96.6)		73 (96.1)	
Valproic acid	Yes	9 (8.5)	750 [750; 1,000]	32 (34)	1,000 [750; 1,000]	30 (34.5)	1,000 [1,000; 1,000]	27 (35.5)	1,000 [1,000; 1,500]
	No	97 (91.5)		62 (66)		57 (65.5)		49 (64.5)	
Lithium	Yes	26 (24.5)	900 [900; 900]	43 (45.7)	900 [900; 900]	40 (46.5)	900 [900; 1,200]	35 (46.1)	900 [900; 1,200]
	No	80 (75.5)		51 (54.3)		46 (53.5)		41 (53.9)	
Carbamazepine	Yes	6 (5.7)	400 [400; 800]	19 (20.2)	600 [600; 600]	18 (20.7)	600 [600; 600]	18 (23.7)	600 [600; 600]
	No	100 (94.3)		75 (79.8)		68 (78.2)		58 (76.3)	
Risperidone	Yes	8 (7.6)	2 [1; 2]	20 (21.5)	2 [1; 2]	26 (30.6)	2 [1; 2]	24 (31.6)	2 [2; 3]
	No	97 (92.4)		73 (78.5)		59 (69.4)		52 (68.4)	

		Time					
		8		10		12	
		n (%)	Dose: p50 [p25; p75]	n (%)	Dose: p50 [p25; p75]	n (%)	Dose: p50 [p25; p75]
Sertraline	Yes	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]
	No	73 (100)		63 (100)		56 (100)	
Nortriptyline	Yes	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]
	No	73 (100)		63 (100)		56 (100)	
Fluoxetine	Yes	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]	0 (0)	0 [0; 0]
	No	73 (100)		63 (100)		56 (100)	
T4	Yes	3 (4.1)	50 [50; 150]	4 (6.3)	50 [50; 100]	4 (7.1)	50 [50; 100]
	No	70 (95.9)		59 (93.7)		52 (92.9)	
Valproic acid	Yes	27 (37)	1,000 [1,000; 1,500]	25 (39.7)	1,250 [1,000; 1,500]	21 (37.5)	1,500 [1,000; 1,500]
	No	46 (63)		38 (60.3)		35 (62.5)	
Lithium	Yes	38 (52.1)	1,050 [900; 1,200]	38 (60.3)	900 [900; 1,200]	30 (53.6)	1,200 [900; 1,200]
	No	35 (47.9)		25 (39.7)		26 (46.4)	
Carbamazepine	Yes	20 (27.4)	600 [600; 800]	17 (27)	600 [600; 800]	19 (33.9)	600 [600; 800]
	No	53 (72.6)		46 (73)		37 (66.1)	
Risperidone	Yes	20 (27.4)	2 [2; 3]	20 (31.7)	2 [2; 3]	22 (39.3)	2 [2; 3]
	No	53 (72.6)		43 (68.3)		34 (60.7)	

Table 2a – Loevinger's H coefficient

Loevinger's H coefficient

Time point	n	Items 2, 5, 6, 7, 8, 11 Alternative items of BRMaS	Items 1, 2, 3, 4, 5, 8 BRMaS-MR	Items: all 11 (BRMaS)
0	104	0.167 (0.052)	0.467 (0.059)	0.231 (0.041)
2	94	0.284 (0.063)	0.618 (0.050)	0.303 (0.047)
4	87	0.281 (0.078)	0.563 (0.092)	0.315 (0.066)
6	76	0.315 (0.068)	0.521 (0.088)	0.310 (0.065)
8	73	0.355 (0.077)	0.420 (0.074)	0.308 (0.064)
10	63	0.104 (0.066)	0.361 (0.070)	0.193 (0.050)
12	55	0.119 (0.064)	0.230 (0.072)	0.111 (0.040)

Table 2b – Cronbach’s alpha coefficients

Time point	n	Cronbach’s alpha	
Items 2, 5, 6, 7, 8, 11 – BRMaS alternative items			
Baseline	104	0.436	alpha increases to 0.627 when item 11 removed
2	94	0.548	alpha increases to 0.663 when item 11 removed
4	87	0.544	0.555 when item 7 removed; 0.597 when item 11 removed
6	76	0.584	alpha increases to 0.638 when item 11 removed
8	73	0.621	alpha increases to 0.625 when item 11 removed
10	63	0.244	0.249 when item 6 removed; 0.489 when item 11 removed
12	55	0.260	alpha increases to 0.302 when item 11 removed
Items 1, 2, 3, 4, 5, 8 – BRMaS-MR			
Baseline	104	0.791	alpha increases to 0.847 when item 5 removed
2	94	0.856	alpha increases to 0.875 when item 5 removed
4	87	0.835	alpha increases to 0.878 when item 5 removed
6	76	0.821	alpha increases to 0.872 when item 5 removed
8	73	0.757	alpha increases to 0.791 when item 5 removed
10	63	0.702	alpha increases to 0.794 when item 5 removed
12	56	0.538	alpha increases to 0.725 when item 5 removed
Items: all 11 (BRMaS)			
Baseline	104	0.683	0.717 when item 9 removed; 0.754 when item 11 removed
2	94	0.724	0.725 when item 7 removed; 0.770 when item 9 removed; 0.750 when item 11 removed
4	87	0.740	0.750 when item 9 removed; 0.758 when item 11 removed
6	76	0.732	0.749 when item 9 removed; 0.739 when item 10 removed; 0.760 when item 11 removed
8	73	0.735	alpha increases to 0.754 when item 9 removed
10	63	0.576	0.606 when item 9 removed; 0.681 when item 11 removed
12	55	0.399	0.423 when item 5 removed; 0.492 when item 9 removed; 0.407 when item 11 removed

Table 3 – Calculation of Loevinger’s H coefficient and Cronbach’s alpha coefficient

Time point	n	Loevinger’s H coefficient		Cronbach’s alpha	
		BR questionnaire			
		BRMaS-MR	BRMaS	BRMaS-MR	BRMaS
0	104	0.467 (0.059)	0.231 (0.041)	0.791	0.683
2	94	0.618 (0.050)	0.303 (0.047)	0.857	0.723
4	87	0.563 (0.092)	0.315 (0.066)	0.835	0.740
6	76	0.521 (0.088)	0.310 (0.065)	0.821	0.732
8	73	0.420 (0.074)	0.308 (0.064)	0.757	0.735
10	63	0.361 (0.070)	0.193 (0.050)	0.702	0.576
12	55	0.230 (0.072)	0.111 (0.040)	0.548	0.399
Time point	n	HAM-D			
		HAM-D6	HAM-D17	HAM-D6	HAM-D17
		0	104	0.267 (0.047)	0.198 (0.032)
2	93	0.422 (0.051)	0.265 (0.037)	0.729	0.802
4	87	0.412 (0.058)	0.320 (0.044)	0.722	0.843
6	76	0.328 (0.055)	0.207 (0.034)	0.654	0.753
8	73	0.355 (0.056)	0.260 (0.043)	0.683	0.795
10	63	0.294 (0.062)	0.286 (0.039)	0.608	0.815
12	55	0.277 (0.067)	0.223 (0.051)	0.611	0.77
Time point	n	BRMaS-M + HAM-D			
		HAM-D6	HAM-D17	HAM-D6	HAM-D17
		0	104	0.164 (0.038)	0.133 (0.028)
2	93	0.305 (0.040)	0.212 (0.028)	0.768	0.807
4	87	0.281 (0.045)	0.254 (0.044)	0.751	0.844
6	76	0.239 (0.041)	0.177 (0.028)	0.705	0.774
8	73	0.241 (0.038)	0.208 (0.033)	0.707	0.801
10	63	0.151 (0.046)	0.187 (0.034)	0.553	0.775
12	55	0.156 (0.040)	0.167 (0.038)	0.553	0.749

Table 4 – ROC curve for the BRMaS-MR scale, discriminated by CGI, HAM-D17, and Young scores and combinations thereof

		BRMaS-MR						
		Baseline	2	4	6	8	10	12
CGI (≥3: negative)	Area	0.841**	0.650	0.686	0.622	0.705	0.523	0.554
	95%CI	(0.75; 0.93)	(0.50; 0.80)	(0.53; 0.84)	(0.46; 0.79)	(0.56; 0.85)	(0.35; 0.69)	(0.37; 0.73)
	p	0.245	0.055	0.020	0.134	0.011	0.788	0.532
	Cutoff point	6.5	2.5	0.5	0.5	1.5	4.5	0.5
	Sensitivity	0.818	0.431	0.845	0.689	0.581	0.946	0.667
	Specificity	1.000	0.842	0.529	0.611	0.842	0.167	0.529
HAM-D17 (≥8: negative)	Area	0.578	0.609	0.719	0.590	0.631	0.561	0.545
	95%CI	(0.27; 0.88)	(0.46; 0.75)	(0.60; 0.84)	(0.41; 0.77)	(0.49; 0.77)	(0.41; 0.71)	(0.37; 0.72)
	p	0.600	0.185	0.006	0.345	0.071	0.428	0.639
	Cutoff point	3.5	3.5	2.5	1.5	1.5	3.5	2.5
	Sensitivity	0.550	0.333	0.465	0.462	0.531	0.878	0.182
	Specificity	0.750	0.867	0.875	0.727	0.708	0.227	0.917
Young (≥8: negative)	Area	0.780	0.762	0.878	0.878	0.857	0.828	0.763
	95%CI	(0.69; 0.87)	(0.66; 0.87)	(0.80; 0.96)	(0.79; 0.97)	(0.75; 0.97)	(0.66; 1.00)	(0.56; 0.97)
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.083
	Cutoff point	2.5	2.5	2.5	1.5	2.5	3.5	0.5
	Sensitivity	0.704	0.649	0.771	0.846	0.789	0.667	1.000
	Specificity	0.800	0.818	0.843	0.766	0.865	0.922	0.480
CGI + HAM-D17 (≥3 or ≥8: negative)	Area	*	0.743	0.759	0.592	0.737	0.584	0.628
	95%CI		(0.52; 0.96)	(0.61; 0.91)	(0.35; 0.83)	(0.57; 0.90)	(0.39; 0.78)	(0.43; 0.82)
	p		0.048	0.016	0.423	0.022	0.402	0.252
	Cutoff point		0.5	2.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	Sensitivity		0.711	0.455	0.647	0.677	0.588	0.596
	Specificity		0.833	1.000	0.571	0.778	0.600	0.625
CGI + Young (≥3 or ≥8: negative)	Area	*	0.746	0.820	0.782	0.795	0.577	0.592
	95%CI		(0.62; 0.87)	(0.72; 0.92)	(0.66; 0.91)	(0.68; 0.91)	(0.41; 0.74)	(0.41; 0.77)
	p		0.002	<0.001	0.001	<0.001	0.366	0.298
	Cutoff point		2.5	2.5	0.5	1.5	0.5	0.5
	Sensitivity		0.492	0.522	0.741	0.633	0.595	0.676
	Specificity		0.938	1.000	0.786	0.941	0.563	0.563
HAM-D17 + Young (≥8 or ≥8: negative)	Area	0.607**	0.676	0.719	0.662	0.728	0.530	0.545
	95%CI	(0.49; 0.72)	(0.54; 0.81)	(0.60; 0.84)	(0.50; 0.82)	(0.61; 0.85)	(0.38; 0.68)	(0.37; 0.72)
	p	0.714	0.042	0.006	0.118	0.003	0.710	0.639
	Cutoff point	3.5	3.5	2.5	3.5	0.5	5.5	2.5
	Sensitivity	0.544	0.346	0.465	0.273	0.712	0.091	0.182
	Specificity	1.000	1.000	0.875	1.000	0.650	1.000	0.917

*no case negative; **1 case negative

Table 5 – Spearman correlation between scales

Time In weeks	HAM-D17 r (p)	BRMaS r (p)	YMRS r (p)	CARS-M r (p)	BRMaS-MR r (p)	HAM-D6 r (p)	BRMaS-MR + HAM-D6 r (p)	BRMaS-MR+ HAM-D17 r (p)	YMRS + HAM-D17 r (p)	CARS-M + HAM-D17 r (p)	
0	HAM-D17	1	0.073 (0.462)	0.009 (0.931)	0.070 (0.484)	-0.114 (0.249)	0.826 (<0.001)	0.570 (<0.001)	0.854 (<0.001)	0.829 (<0.001)	0.748 (<0.001)
	BRMaS		1	0.631 (<0.001)	0.401 (<0.001)	0.844 (<0.001)	0.076 (0.444)	0.586 (<0.001)	0.527 (<0.001)	0.391 (<0.001)	0.302 (0.002)
	YMRS			1	0.719 (<0.001)	0.620 (<0.001)	0.012 (0.901)	0.399 (<0.001)	0.277 (0.005)	0.528 (<0.001)	0.459 (<0.001)
	CARS-M				1	0.387 (<0.001)	0.032 (0.752)	0.251 (0.011)	0.212 (0.033)	0.425 (<0.001)	0.673 (<0.001)
	BRMaS-MR					1	-0.051 (0.605)	0.576 (<0.001)	0.287 (0.003)	0.229 (0.021)	0.154 (0.124)
	HAM-D6						1	0.751 (<0.001)	0.739 (<0.001)	0.717 (<0.001)	0.611 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1	0.769 (<0.001)	0.711 (<0.001)	0.566 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1	0.876 (<0.001)	0.748 (<0.001)
YMRS + HAM-D17									1	0.885 (<0.001)	
2	HAM-D17	1	0.378 (<0.001)	0.352 (0.001)	0.387 (<0.001)	0.148 (0.156)	0.895 (<0.001)	0.760 (<0.001)	0.918 (<0.001)	0.892 (<0.001)	0.900 (<0.001)
	BRMaS		1	0.556 (<0.001)	0.496 (<0.001)	0.822 (<0.001)	0.382 (<0.001)	0.699 (<0.001)	0.689 (<0.001)	0.568 (<0.001)	0.553 (<0.001)
	YMRS			1	0.778 (<0.001)	0.518 (<0.001)	0.301 (0.004)	0.510 (<0.001)	0.530 (<0.001)	0.714 (<0.001)	0.623 (<0.001)
	CARS-M				1	0.397 (<0.001)	0.345 (0.001)	0.487 (<0.001)	0.541 (<0.001)	0.646 (<0.001)	0.735 (<0.001)
	BRMaS-MR					1	0.203 (0.051)	0.623 (<0.001)	0.443 (<0.001)	0.380 (<0.001)	0.334 (0.001)
	HAM-D6						1	0.870 (<0.001)	0.839 (<0.001)	0.792 (<0.001)	0.806 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1	0.874 (<0.001)	0.807 (<0.001)	0.792 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1	0.929 (<0.001)	0.928 (<0.001)
YMRS + HAM-D17									1	0.956 (<0.001)	
4	HAM-D17	1	0.490 (<0.001)	0.295 (0.006)	0.464 (<0.001)	0.196 (0.068)	0.926 (<0.001)	0.799 (<0.001)	0.934 (<0.001)	0.592 (<0.001)	0.912 (<0.001)
	BRMaS		1	0.708 (<0.001)	0.699 (<0.001)	0.813 (<0.001)	0.492 (<0.001)	0.777 (<0.001)	0.740 (<0.001)	0.564 (<0.001)	0.673 (<0.001)
	YMRS			1	0.805 (<0.001)	0.687 (<0.001)	0.262 (0.015)	0.551 (<0.001)	0.497 (<0.001)	0.384 (0.001)	0.572 (<0.001)
	CARS-M				1	0.572 (<0.001)	0.412 (<0.001)	0.627 (<0.001)	0.622 (<0.001)	0.456 (<0.001)	0.772 (<0.001)
	BRMaS-MR					1.000 (<0.001)	0.218 (0.042)	0.630 (<0.001)	0.445 (<0.001)	0.380 (0.001)	0.399 (<0.001)
	HAM-D6						1.000 (<0.001)	0.860 (<0.001)	0.879 (<0.001)	0.600 (<0.001)	0.834 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1.000 (<0.001)	0.908 (<0.001)	0.648 (<0.001)	0.851 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1.000 (<0.001)	0.670 (<0.001)	0.948 (<0.001)
YMRS + HAM-D17									1.000 (<0.001)	0.628 (<0.001)	
6	HAM-D17	1.000 (<0.001)	0.502 (<0.001)	0.469 (<0.001)	0.495 (<0.001)	0.254 (0.027)	0.883 (<0.001)	0.785 (<0.001)	0.909 (<0.001)	0.694 (<0.001)	0.877 (<0.001)
	BRMaS		1.000 (<0.001)	0.789 (<0.001)	0.731 (<0.001)	0.847 (<0.001)	0.472 (<0.001)	0.798 (<0.001)	0.801 (<0.001)	0.508 (<0.001)	0.699 (<0.001)
	YMRS			1.000 (<0.001)	0.861 (<0.001)	0.764 (<0.001)	0.438 (<0.001)	0.709 (<0.001)	0.690 (<0.001)	0.561 (<0.001)	0.755 (<0.001)
	CARS-M				1.000 (<0.001)	0.677 (<0.001)	0.421 (<0.001)	0.670 (<0.001)	0.685 (<0.001)	0.516 (<0.001)	0.835 (<0.001)
	BRMaS-MR					1.000 (<0.001)	0.238 (0.039)	0.672 (<0.001)	0.561 (<0.001)	0.403 (0.001)	0.529 (<0.001)
	HAM-D6						1.000 (<0.001)	0.848 (<0.001)	0.814 (<0.001)	0.726 (<0.001)	0.762 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1.000 (<0.001)	0.913 (<0.001)	0.712 (<0.001)	0.845 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1.000 (<0.001)	0.727 (<0.001)	0.930 (<0.001)
YMRS + HAM-D17									1.000 (<0.001)	0.709 (<0.001)	
HAM-D17	1.000 (<0.001)	0.456 (<0.001)	0.449 (<0.001)	0.441 (<0.001)	0.275 (0.019)	0.905 (<0.001)	0.794 (<0.001)	0.893 (<0.001)	0.879 (<0.001)	0.876 (<0.001)	

8	BRMaS	1.000 (<0.001)	0.853 (<0.001)	0.792 (<0.001)	0.829 (<0.001)	0.425 (<0.001)	0.705 (<0.001)	0.774 (<0.001)	0.744 (<0.001)	0.725 (<0.001)	
	YMRS		1.000 (<0.001)	0.874 (<0.001)	0.720 (<0.001)	0.404 (<0.001)	0.636 (<0.001)	0.708 (<0.001)	0.779 (<0.001)	0.737 (<0.001)	
	CARS-M			1.000 (<0.001)	0.626 (<0.001)	0.347 (0.003)	0.559 (<0.001)	0.674 (<0.001)	0.729 (<0.001)	0.778 (<0.001)	
	BRMaS-MR				1.000 (<0.001)	0.309 (0.008)	0.688 (<0.001)	0.578 (<0.001)	0.549 (<0.001)	0.514 (<0.001)	
	HAM-D6					1.000 (<0.001)	0.876 (<0.001)	0.815 (<0.001)	0.800 (<0.001)	0.771 (<0.001)	
	BRMaS-MR + HAM-D6						1.000 (<0.001)	0.894 (<0.001)	0.868 (<0.001)	0.833 (<0.001)	
	BRMaS-MR + HAM-D17							1.000 (<0.001)	0.970 (<0.001)	0.962 (<0.001)	
	YMRS + HAM-D17								1.000 (<0.001)	0.977 (<0.001)	
	HAM-D17	1.000 (<0.001)	0.316 (0.010)	0.153 (0.243)	0.162 (0.219)	-0.132 (0.304)	0.904 (<0.001)	0.752 (<0.001)	0.901 (<0.001)	0.861 (<0.001)	0.845 (<0.001)
10	BRMaS		1.000 (<0.001)	0.660 (<0.001)	0.615 (<0.001)	0.714 (<0.001)	0.322 (0.010)	0.629 (<0.001)	0.601 (<0.001)	0.482 (<0.001)	0.463 (<0.001)
	YMRS			1.000 (<0.001)	0.803 (<0.001)	0.552 (<0.001)	0.150 (0.251)	0.450 (<0.001)	0.404 (0.001)	0.543 (<0.001)	0.477 (<0.001)
	CARS-M				1.000 (<0.001)	0.515 (<0.001)	0.120 (0.367)	0.396 (0.002)	0.412 (0.001)	0.510 (<0.001)	0.586 (<0.001)
	BRMaS-M					1.000 (<0.001)	-0.067 (0.601)	0.337 (0.007)	0.178 (0.162)	0.109 (0.406)	0.094 (0.479)
	HAM-D6						1.000 (<0.001)	0.880 (<0.001)	0.858 (<0.001)	0.784 (<0.001)	0.742 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1.000 (<0.001)	0.890 (<0.001)	0.816 (<0.001)	0.775 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1.000 (<0.001)	0.932 (<0.001)	0.924 (<0.001)
	YMRS + HAM-D17									1.000 (<0.001)	0.969 (<0.001)
	HAM-D17	1.000 (<0.001)	0.269 (0.047)	0.414 (0.002)	0.503 (<0.001)	0.012 (0.930)	0.859 (<0.001)	0.803 (<0.001)	0.929 (<0.001)	0.953 (<0.001)	0.918 (<0.001)
12	BRMaS		1.000 (<0.001)	0.631 (<0.001)	0.409 (0.002)	0.681 (<0.001)	0.260 (0.055)	0.491 (<0.001)	0.579 (<0.001)	0.422 (0.002)	0.360 (0.008)
	YMRS			1.000 (<0.001)	0.733 (<0.001)	0.531 (<0.001)	0.278 (0.042)	0.436 (0.001)	0.512 (<0.001)	0.636 (<0.001)	0.591 (<0.001)
	CARS-M				1.000 (<0.001)	0.312 (0.022)	0.356 (0.008)	0.449 (0.001)	0.515 (<0.001)	0.633 (<0.001)	0.788 (<0.001)
	BRMaS-MR					1.000 (<0.001)	0.021 (0.877)	0.344 (0.009)	0.262 (0.053)	0.146 (0.292)	0.114 (0.410)
	HAM-D6						1.000 (<0.001)	0.923 (<0.001)	0.821 (<0.001)	0.805 (<0.001)	0.750 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D6							1.000 (<0.001)	0.862 (<0.001)	0.807 (<0.001)	0.747 (<0.001)
	BRMaS-MR + HAM-D17								1.000 (<0.001)	0.939 (<0.001)	0.881 (<0.001)
	YMRS + HAM-D17									1.000 (<0.001)	0.943 (<0.001)

Table 6 – Comparison between baseline and 12-weeks follow-up and Cohen’s d effect sizes

Variable	n	Baseline mean (SD)	12 months mean (SD)	p (paired t-test)	r (p)	ES _{Cohen} [95%CI]
HAM-D17	56	20.3 (6.9)	12.8 (6.7)	<0.001	0.544 (<0.001)	1.10 [0.68; 1.47]
HAM-D6	56	9.6 (3.2)	6.8 (3.4)	<0.001	0.523 (<0.001)	0.85 [0.44; 1.21]
BRMaS	53	7.7 (4.3)	3.4 (2.5)	<0.001	0.179 (0.200)	1.22 [0.78; 1.61]
YMRS	52	10.9 (5.6)	3.9 (2.8)	<0.001	0.145 (0.304)	1.58 [1.11; 1.98]
CARS-M	50	13.5 (7.9)	5.1 (4.6)	<0.001	0.279 (0.050)	1.30 [0.84; 1.70]
BRMaS-MR	54	3.7 (3.1)	1.2 (1.5)	<0.001	0.193 (0.163)	1.03 [0.60; 1.40]
BRMaS-MR + HAM-D6	54	13.1 (4.2)	7.9 (3.8)	<0.001	0.195 (0.157)	1.30 [0.86; 1.68]
BRMaS-MR + HAM-D17	53	27.9 (8.4)	16.4 (7.9)	<0.001	0.354 (0.009)	1.41 [0.95; 1.80]
CARS-M + HAM-D17	52	31.3 (9.3)	16.8 (8.4)	<0.001	0.298 (0.032)	1.64 [1.16; 2.04]
YMRS + HAM-D17	50	33.8 (11.8)	18.0 (10.1)	<0.001	0.450 (0.001)	1.44 [0.97; 1.84]

Table 7 – Kappa coefficient of agreement between scales

Variable	Categories	BRMaS-MR + HAM-D6		% agreement	Kappa (p)
		Negative	Positive		
		n (%)	n (%)		
BRMaS-M + HAM-D17	Negative	30.0 (50.8)	6.0 (10.2)	83.0	0.649 (<0.001)
	Positive	4.0 (6.8)	19.0 (32.2)		
YMRS + HAM-D17	Negative	23.0 (41.8)	5.0 (9.1)	72.7	0.453 (0.001)
	Positive	10.0 (18.2)	17.0 (30.9)		
CARS-M + HAM-D17	Negative	20.0 (36.4)	7.0 (12.7)	63.7	0.275 (0.036)
	Positive	13.0 (23.6)	15.0 (27.3)		
BRMaS-MR + HAM-D17					
YMRS + HAM-D17	Negative	26.0 (46.4)	2.0 (3.6)	80.3	0.607 (<0.001)
	Positive	9.0 (16.1)	19.0 (33.9)		
CARS-M + HAM-D17	Negative	24.0 (43.6)	3.0 (5.5)	74.5	0.493 (<0.001)
	Positive	11.0 (20)	17.0 (30.9)		

Note: category was computed as “positive” when at least a 50% reduction in score had occurred from baseline at time point 10

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, propusemos a estratégia de avaliar duas subescalas (uma de mania e outra de depressão) para a avaliação da resposta a medicações em pacientes bipolares com sintomatologia mista. Apesar do uso de escalas de mania e depressão serem construídas originalmente para apresentações não mistas, tal alternativa até então, não havia sido testada nas suas formas reduzidas. Tendo em vista que existem poucos instrumentos delineados para avaliação da sintomatologia mista e estes serem de desconhecimento frequente pelos clínicos, essa alternativa pode ser válida e de fácil acesso.

Entretanto, nossos achados, sugerem que na apresentação de depressões com características mistas, a combinação da escala de Hamilton de 17 itens associada a versão modificada e revisada da escala de mania de Bech-Rafaelsen (BRMaS-MR) apresenta propriedades psicométricas consistentes e capazes de avaliar a resposta a estabilizadores de humor.

PERSPECTIVAS

Devido à gravidade e ao pior prognóstico das depressões com especificador misto, a avaliação de métodos de mensurar tais sintomas e de alertar as falhas terapêuticas consiste em uma área de estudo alta relevância. Como perspectivas, tendo por entendimento de que o desenvolvimento de um grupo crítico e atento a tais condições necessita ser constantemente formando e de que instrumentos sejam aprimorados e avaliados, irei manter meus estudos e dedicação às atividades de docência de novos psiquiatras formados no Hospital Psiquiátrico São Pedro, promovendo a pesquisa e constante aprendizado.

REFERÊNCIAS

- 1 KOUKOPOULOS, A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. **Psychiatr Clin North Am**, v. 22, n. 3, p. 547–64, 1999.
- 2 MARNEROS, A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. **J Affect Disord** v. 67, n. 1-3, p. 229-40, 2001.
- 3 VÁZQUEZ, G. H. et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. **J Affect Disord**, v. 225, p. 756-760, 2018.
- 4 AZORIN, J. et al. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. v. 146, p. 3-377, 2013.
- 5 YATHAM, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018.
- 6 BALANZA-MARTINEZ V, T.-S. R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? **Rev Bras de Psiquiatr**, v. 37, n. 2, p. 91-92, 2015.
- 7 MC ELROY, S. et al. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. **Am J Psychiatry**, v. 149, p. p. 1633–1644, 1992.
- 8 VALTONEN HM, et al. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. **Bipolar Disord**, v. 10, p. 588-596, 2008.
- 9 KHALSA HM, S. P. et al. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. **J Affect Disord**, v. 106, p. 179-184, 2008.
- 10 POPOVIC D, V. et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. **Bipolar Disord**, v. 17, p. 795–803, 2015.
- 11 VAN RANDENBORGH A, H. J. et al. Contrasting chronic with episodic depression: An analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. **J Affect Disord**, v. 141, n. 2–3, p. 177-84, 2012.
- 12 GILMOUR, H. P., SCOTT B. Depression and work impairment. **Health Rep**, v. 18, p. 9–22, 2007.
- 13 JIA, H. et al. Impact of depression on quality-adjusted life expectancy (QALE) directly as well as indirectly through suicide. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 50, n. 6, p. 939–949, 2015.

- 14 RAZZOUK, D. A., CE; MARI, J.J. O impacto econômico e o custo social da depressão. In: LACERDA, ALTT et Al (Ed.). *Depressão: do neurônio ao funcionamento social*. **Porto Alegre: Artmed**, p. 27–37., 2009. p. 27–37.
- 15 MATHERS, C. D. L., DEJAN. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med.**, v. 3, n. 11, p. 2011-2030, 2006.
- 16 WHITEFORD, H.A et al . Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 382, n. 9904, p. 1575–1586, 2013.
- 17 COLLINS, P. Y. et al. Grand challenges in global mental health. **Nature**, v. Jul 6, n. 475, p. 27–30, 2011.
- 18 CYRANOWSKI, J.M. et al. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. **Arch Gen Psychiatry**, v. Jan 57, n. 1, p. 21–27, 2000.
- 19 MEYER, A. The collected works of Adolf Meyer. **Baltimore: The Johns Hopkins Press**, v. 3, p. 52-56, 1952.
- 20 KESSLER, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, v. 289, p. 3095–3105, 2003.
- 21 ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area en the city of São Paulo, Brazil. . **Soc Psychiatr Epidemiol**, v. 37, p. 316–25, 2002.
- 22 CUNHA, R. V. da et al. Prevalence of depression and associated factors in a low income community of Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 346-354, 2012.
- 23 APA, A. A. D. P. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. **DC: American Psychiatric Association**, v. 5 ed, 2013.
- 24 KILBOURNE, A. M. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. **Bipolar Disord.**, v. 6, n. 5, p. 368–373, 2004.
- 25 KIESLICH DA SILVA, A. et al. Assessment of the psychometric properties of the 17- and 6-item Hamilton Depression Rating Scales in major depressive disorder, bipolar depression and bipolar depression with mixed features. **J. Psychiatr. Res**, v. 108, p. 84-89, 2019.
- 26 DALFARDI, B. Y., HASSAN; GHANIZADEH, AHMAD. Melancholia in medieval Persian literature: The view of Hidayat of Al-Akawayni. **World Journal of Psychiatry**, v. 4, n. 2, p. 37–41, 2014.
- 27 ANGST, J., MARNEROS, A.,. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. **J. Affect. Disord.**, v. 67, p. 3–19, 2001.

- 28 HIPPOCRATES:. Diseases II para. 72. Cambridge, Massachusetts **Harvard University Press**, 1988.
- 29 POHL, E. Die Melancholie nach dem neusten Standpunkte der Physiologie und Grundlage Klinischer Beobachtungen. **Prague: Calve'schen Buchhandlung**; 1852.
- 30 ZIVANOVIC, O. N., A. Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: one hundred years later. **J Affect Disord**, v. 137, p. 15-24, 2012.
- 31 CLOUSTON, T. Clinical Lectures on Mental Diseases. **J & A Churchill, ed 5. London**, 1888.
- 32 WEYGANDT, W. Ueber die Mischzustaende des manisch-depressiven Irreseins. **Muenchen, Lehmann**, 1899.
- 33 KRAEPELIN, E. Psychiatrie. **Leipzig, Barth**, v. ed 1., 1883.
- 34 KRAEPELIN, E. Psychiatrie **Leipzig, Barth**, v. ed 2, 1887.
- 35 KRAEPELIN, E. Psychiatrie. **Leipzig, Barth**, v. ed 3, 1889.
- 36 APA, A. A. D. P. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. **Washington, DC: American Psychiatric Association**, v. 3 ed 1980.
- 37 KRAEPELIN, E. Psychiatrie **Leipzig, Barth**, v. ed 5, 1896.
- 38 KRAEPELIN, E. Psychiatrie. **Leipzig, Barth**, v. ed 6, 1899.
- 39 KRAEPELIN, E. Psychiatrie. **Leipzig, Barth**, v. ed 7, 1904.
- 40 KRAEPELIN, E. Psychiatrie. **Leipzig, Barth**, v. ed 8, 1913.
- 41 TUNG, T. C. Enigma bipolar: conseqüências, diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar. **São Paulo: MG Editores**, 2007.
- 42 PLATO. Republic. IV Book 404D. **London, Harvard University Press**, 1994.
- 43 KANT, I. Anthropologie in pragmatischer Hinsicht. **Koenigsberg, Nicolovius**, v. ed 2, 1800.
- 44 GOODWIN, F. J. J., K.R. Manic-depressive Illness: Bipolar disorders and Recurrent Depression, second edition: Oxford University Press., 2007.
- 45 JASPERS. K. Allgemeine Psychopathologie. **Berlin: Springer**; v.9 ed. 1973.
- 46 SCHNEIDER, K. Klinische Psychopathologie. **Stuttgart: Georg Thieme Verlag**, v. 14, p. 1950-1992, 2007.
- 47 LEONHARD, K. Aufteilung Der Endogenen Psychosen. **Akademie Verlag, Berlin**, 1957.

- 48 MENTZOS, S. Mischzustände und Mischbildhafte Phasische Psychosen. **Enke, Stuttgart**, 1967.
- 49 AKISKAL, H. S. M., G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: Treatment implications. **Psychopharmacol Bull**, v. 23, p. 68-73, 1987.
- 50 AKISKAL, H. S. The mixed states of bipolar I, II, III. **Clin Neuropsychopharmacol**, v. 15, n. suppl 1a, p. 632-633, 1992.
- 51 AKISKAL, H. S. et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: Findings from a National French study (EPIDEP). **J Affect Disord**, v. 50, p. 175-186, 1998.
- 52 FREUD, S. Luto e melancolia., v. 14, p. 243-263, 1917 [1915].
- 53 PARKER, G. et al. Validation of a new prototypic measure of melancholia. **Comprehensive Psychiatry**, 2013.
- 54 KOUKOPOULOS, A. E. A. Melancholia agitata and mixed depression. . **Acta Psychiatr Scand**, v. 115, n. 433, p. 50-57, 2007.
- 55 LANGE, J. Die endogenen und reaktiven Gemuetserkrankungen und die manische-depressive Konstitution. In: **Bumke Handbuch Der Geisteskrankheiten, Verlag Von Julius Springer Berlin**, v. VI, 1928.
- 56 TIDEMALM, D. et al. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. **PLoS One**, v. 9, n. 94097, 2014.
- 57 MAZER, A. K. Bipolar affective disorder and borderline personality disorder: Differentiation based on the history of early life stress and psychoneuroendocrine measures. **Behavioural Brain Research**, v. 358, p. 48-56, 2019.
- 58 SWANN, A. C. et al. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. **J Affect Disord**, v. 28, p. 81-89, 1993.
- 59 BENAZZI, F. Depressive mixed states: unipolar and bipolar II. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 250, p. 249-253, 2000.
- 60 DELL'OSSO, L. et al. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 240, p. 234-239, 1991.
- 61 HIMMELHOCH, J. M., et al. Agitated psychotic depression associated with severe hypomanic episodes: a rare syndrome. **Am J Psychiatry**, v. 133, p. 765-771, 1976.
- 62 PERUGI, G. et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. **J Affect Disord**, v. 43, p. 169-180, 1997.

- 63 APA, A. A. D. P. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. **Washington, DC: American Psychiatric Association**, v. 4 ed 1994.
- 64 DESAI, H. D. J., M.W. Major depression in women: a review of the literature. **J Am Pharm Assoc**, v. 40, n. 4, p. 525-537, 2000.
- 65 HAMMARSTRÖM, A. et al. Gender-related explanatory models of depression: a critical evaluation of medical articles. **Public Health**, v. 123, n. 10, p. 689-693, 2009.
- 66 KESSLER, R. C. Gender differences in major depression: Epidemiological findings. In: **FRANK, E. (Ed.). Gender and its effects on psychopathology. Arlington: American Psychiatric Publishing**, p. 61-84, 2000.
- 67 SCHUCH, J. J. et al. Gender differences in major depressive disorder: Results from the Netherlands study of depression and anxiety. **J Affect Disord**, v. 156, p. 156-163, 2014.
- 68 PARKER, G. B. B., H.L. From diathesis to dimorphism, the biology of gender differences in depression. **J Nerv Ment Dis**, v. 192, p. 210-216, 2004.
- 69 WENZEL, A. et al. Are there any gender differences in frequency of self-reported somatic symptoms of depression? **J Affect Disord**, v. 89, n. 1-3, p. 177-181, 2005.
- 70 BROMBERGER, J. T. Persistent Mood Symptoms in a Multiethnic Community Cohort of Pre- and Perimenopausal Women. **Am Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 4, p. 347-356, 2003.
- 71 MATZA, L. S. et al. Depression With Atypical Features in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 60, p. 817-826, 2003.
- 72 HARTLAGE, S. A. et al. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets. **Arch Gen Psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 300-305, 2012.
- 73 KUEHNER, C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. **Acta Psychiatr Scand**, v. 108, n. 3, p. 163-174, 2003.
- 74 SUNDBOM, L. et al. Are men under-treated and women over-treated with antidepressants? Findings from a cross-sectional survey in Sweden. **B J Psych Bulletin**, v. 41, n. 3, p. 145-150, 2017.
- 75 PARKER, G. et al. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. **J Affect Disord**, v. 167, p. 351 - 357, 2014.

- 76 WILHELM, K. et al. Women and Depression: A 30 Year Learning Curve. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 1, p. 3-12, 2008.
- 77 NOLEN-HOEKSEMA, S. Sex differences in depression. **Stanford: Stanford University Press**, 1990.
- 78 GRAZE, K. K. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. **Acta Psychiatr Scand**, v. 81, n. 2, p. 201-205, 1990.
- 79 BUTTNER, M. M. et al. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. **Arch Womens Ment Health**, v. 16, n. 3, p. 219-225, 2013.
- 80 PIRES, M. L. N. C., H. M. Associação entre Transtorno Disfórico Pré-menstrual e Transtornos Depressivos. **Rev Bras de Psiquiatr**, v. 21, n. 2, p. 118-127, 1999.
- 81 ARNOW, B. A. et al. Does Gender Moderate the Relationship Between Childhood Maltreatment and Adult Depression? *Child Maltreatment.*, v. 16, n. 3, p. 175-183, 2011.
- 82 WEISS, E. L. et al. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. **Am J Psychiatry**, v. 156, p. 816-828, 1999.
- 83 KENDLER, K. S. G., C.O. Sex Differences in the Pathways to Major Depression: A Study of Opposite-Sex Twin Pairs. **Am J Psychiatry**, v. 171, n. 4, p. 426-435, 2014.
- 84 ALMEIDA-FILHO, N. et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity and social class. **Soc Sci Med**, v. 59, p. 1339-1353, 2004.
- 85 MACIEJEWSKI, P. K. et al. Sex differences in event-related risk for major depression. **Psychol Med**, v. 31, p. 593-604, 2001.
- 86 PATTON, G. C. et al. Menarche and the onset of depression and anxiety in Victoria, Australia. **J Epidemiol Community Health**, v. 50, p. 661-666, 1996.
- 87 SULLIVAN, P. F. E. A. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v. 157, p. 1552-1562, 2000.
- 88 RYAN, J. et al. Estrogen receptor alpha gene variants and major depressive episodes. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 1222-1226, 2012.
- 89 GAREY, J. et al. Genetic contributions to generalized arousal of brain and behavior. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 100, n. 19, p. 11019-11022, 2003.
- 90 RUBINOW, D. R. et al. Estrogen-Serotonin Interactions Implications: for Affective Regulation. **Biol Psychiatry**, v. 44, n. 9, p. 839-850, 1998.

- 91 FURUTA, M. et al. Estrogen, predominantly via estrogen receptor alpha, attenuates postpartum-induced anxiety- and depression-like behaviors in female rats. **Endocrinology**, v. 154, n. 10, p. 3807-3816, 2013.
- 92 BERMAN, K. F. et al. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. . **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 94, n. 16, p. 8836-8841, 1997.
- 93 WESSELHOEFT, R. et al. Gender-age interaction in incidence rates of childhood emotional disorders. **Psychol Med**, v. 45, n. 4, p. 829-839, 2015.
- 94 HALL, K. S. et al. Influence of depressed mood and psychological stress symptoms on perceived oral contraceptive side effects and discontinuation in young minority women. **Contraception**, v. 86, n. 5, p. 518-525, 2012.
- 95 HOLST, J. et al. Progestogen addition during oestrogen replacement therapy: effects on vasomotor symptoms and mood. **Maturitas**, v. 11, n. 1, p. 13-20, 1989.
- 96 BÖTTCHER, B. et al. Hormonal contraception and depression : a survey of the present state of knowledge. **Arch Gynecol Obstet**, v. 286, n. 1, p. 231-236, 2012.
- 97 PAYNE, J. L. The role of estrogen in mood disorders in women. **Int Rev Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 280-290, 2003.
- 98 SKOVLUND, C. W. et al. Hormonal Contraception and Its Association With Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 11, p. 1154-1162, 2016.
- 99 WORLY, B. L. et al. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. **Contraception**, v. 97, n. 6, p. 478-489, 2018.
- 100 VAN DEN HEUVEL, M. W. et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in the transdermal patch, and an oral contraceptive. **Contraception**, v. 72, n. 3, p. 168-174, 2005.
- 101 YOUNG, E. A. et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. **J. Psychiatr. Res**, v. 43, n. 5, p. 503-511, 2009.
- 102 FREY, B. N. et al. Gender differences in α -[11C] MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: A positron emission tomography study. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 183, n. 2, p. 157-166, 2010.
- 103 HAMILTON, M. The role of rating scales in psychiatry. **Psychological Medicine**, v. 6, p. 347—349, 1976.
- 104 FEINSTEIN, A. R. Clinimetrics. **New Haven: Yale University Press**, 1987.

- 105 KHAN, A. et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? **CNS Neurosci Ther**, v. 16, p. 217-226, 2010.
- 106 HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J. Neurol. Neuro Surg. Psychiatry**, v. 23, p. 56–62, 1960.
- 107 WILLIAMS, J. B. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 251, n. 2, p. 6-12, 2001.
- 108 BECH, P. Fifty years with the Hamilton scales for anxiety and depression. A tribute to Max Hamilton. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 78, n. 4, p. 202-211, 2009.
- 109 SANTEN, G. E. A. Sensitivity of the individual items of the Hamilton depression rating scale to response and its consequences for the assessment of efficacy. **J Psychiatr Res**, v. 42, n. 12, p. 1000-1009, 2008.
- 110 GORENSTEIN, C. E. A. Instrumentos de Avaliação em Saúde Mental. . **Porto Alegre: Artmed**, 2015.
- 111 BLACKER, D. Psychiatric rating scales. In: SADOCK B, Sadock V. (Ed.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 755-783, 2009.
- 112 DRATCU, L. et al. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. **Br J Psychiatry**, v. 150, p. 797-800, 1987.
- 113 FREIRE, M. Á. et al. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **J Bras Psiquiatr**, v. 63, n. 4, p. 281-289, 2014.
- 114 CARNEIRO, A. M. et al. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 13, p. 42, 2015.
- 115 FLECK, M. P. et al. Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. **J Nerv Ment Dis**, v. 192, n. 2, p. 103-110 2004.
- 116 BECH, P. *Clinical Psychometrics*. **Wiley-Blackwell**, 2012.
- 117 BAGBY, R. M. et al. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? **Am J Psychiatry**, v. 161, p. 2163-2177, 2004.
- 118 BECH, P. The ABC profile of the HAM-D 17. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 33, n. 2, 2011.

- 119 BALLESTEROS, J. et al. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD). **J Affect Disord**, v. 102, n. 1-3, p. 93-99, 2007.
- 120 SANTOR, D. A. C., J. C. Examining symptoms expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for depression. **Psychol Assessment**, v. 13, p. 127-139, 2001.
- 121 ZIMMERMAN, M. et al. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? . **J. Clin. Psychopharmacol**, v. 25, p. 105-110, 2005.
- 122 LICHT, R. W. et al. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression: Is the total score a valid measure of illness severity? **Acta Psychiatr Scand**, v. 111, p. 144-149, 2005.
- 123 BECH, P. et al. Dose-response relationship of duloxetine in placebo-controlled clinical trials in patients with major depressive disorder. . **Psychopharmacology**, v. 188, p. 275-280, 2006.
- 124 MOKKEN, R. J. A theory and procedure of scale analysis. **Paris**, 1971.
- 125 BECH, P. et al. Quantitative rating of depressive states. **Acta Psychiatr Scand**, v. 51, p. 161-170, 1975.
- 126 BECH, P. The Hamilton Depression Scale: evaluation of objectivity using logistic models. **Acta Psychiatr Scand**, v. 63, p. 290-299, 1981.
- 127 BECH, P. et al. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. **Psychiatry Research**, v. 217, n. 3, p. 226-232, 2014.
- 128 PRISCIANDARO, J. J. T., B. K. . An item response theory evaluation of the young mania rating scale and the Montgomery-Asberg depression rating scale in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). **J Affect Disord**, v. 205, p. 73-80, 2016.
- 129 HOLMSKOV, J. et al. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials of antidepressants. **Eur Psychiatry**, v. 40, p. 76-81, 2017.
- 130 MARTINY, K. et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. 1-12, 2013.
- 131 BECH, P. et al. Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton depression scale in trials with antidepressants. **Psychopharmacology**, v. 84, n. 2, p. 276-281, 1984.

- 132 EMBRETSON, S. E. Implications of a multidimensional latent trait model for measuring change. In: **Collins, LM; Horn, J. (Eds.). Best Methods for the Analysis of Change. Washington: American Psychological Association**, p. 184-203, 1991.
- 133 BECH, P. et al. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. **Neuropharmacology**, v. 17, n. 6, p. 430-431, 1978.
- 134 PETERSON, U. et al. A new scale for the longitudinal rating of manic states. **Acta Psychiatr Scand**, v. 49, n. 3, p. 248-256, 1973.
- 135 BEIGEL, A. M., D.L. Assessing Clinical characteristics of the manic state. **Am J Psychiatry**, v. 128, n. 6, p. 688-694, 1971.
- 136 SHANSIS, F. M. et al. Desenvolvimento da versão em português da Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR). **R. Psiquiatr. RS, Brasil**, v. 26, n. 1, p. 30-38, 2004.
- 137 YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **British Journal of Psychiatry**, v. 133, p. 429-435, 1978.
- 138 VILELA, J. A. et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 9, p. 1429-1439, 2005.
- 139 ALTMAN, E. G. et al. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): development, reliability, and validity. **Biol Psychiatry**, v. 36, n. 2, p. 124-134, 1994.
- 140 SHANSIS, F. M. et al. Desenvolvimento da Versão em Português da Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M): “Escala de Mania de Altman”. **Revista Psiq do RS**, v. 25, n. 3, p. 412-425, 2003.
- 141 LICHT, R. W. J., J. Validation of the Bech-Rafaelsen Mania Scale using latent structure analysis. **Acta Psychiatr Scand**, v. 96, p. 367-372, 1997.
- 142 WILLIAMS, J. B. W. Mental Health Status, Functioning and Disabilities Measures. In: **Rush AJ, editor. Handbook of psychiatric measures. Washington, DC: American Psychiatric Association**, p. 100-102, 2000.

ANEXOS

ANEXO 01. ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO (HAM-D)

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.

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

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

2. SENTIMENTOS DE CULPA

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

3. SUICÍDIO

0. () Ausente.
1. () Sente que a vida não vale a pena.

2. () Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
3. () Ideias ou gestos suicidas.
4. () Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

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

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

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

6. INSÔNIA TARDIA

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

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. () Sem dificuldades.
1. () Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

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

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

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

9. AGITAÇÃO:

0. () Nenhuma.
1. () Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
2. () Torce as mãos, roi as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10.ANSIEDADE PSÍQUICA

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

11.ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade, tais como: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaleia; hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar frequentemente):

0. () Ausente
1. () Leve
2. () Moderada
3. () Grave
4. () Incapacitante.

12.SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

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

13.SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

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

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

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

15.HIPOCONDRIA

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

16.PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

0. () Sem perda de peso.
1. () Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2. () Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso.

0. () Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. () Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. () Mais de 1 Kg de perda por semana.

17.CRÍTICA:

0. () Reconhece que está deprimido e doente.

1. () Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. () Nega estar doente.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 17 ITENS: _____(Faixa de variação: 0-50)

ESCORES:

0-7 - NORMAL 8-17 - LEVE 18-23 - MODERADA HAM-D \geq 24 GRAVE

ANEXO 02. ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA DE BECH-RAFAELSEN (EAM-BR)

(Bech P, Rafaelsen O, Kramp P, Bolwing T, 1978)

Versão em português: Shansis F, Berlim M, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M, 2003

Lista de Definições

1. ATIVIDADE (motora)

- 0 () Atividade motora normal, expressão facial adequada.
- 1 () Atividade motora levemente aumentada, expressão facial vívida (animada).
- 2 () Atividade motora um tanto excessiva, gestos vívidos (animados).
- 3 () Atividade motora francamente excessiva, movimentando-se a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista.
- 4 () Constantemente ativo, inquieto e com muita energia. Mesmo se solicitado, o paciente não consegue sentar sossegado.

2. ATIVIDADE (verbal)

- 0 () Atividade verbal normal.
- 1 () Um tanto falante.
- 2 () Muito falante, sem intervalos espontâneos na conversação.
- 3 () Difícil de interromper.
- 4 () Impossível de interromper, domina completamente a conversação.

3. FUGA DE IDEIAS

0 () Discurso coeso, sem fuga de ideias.

1 () Descrições vívidas (animadas), explicações e elaborações sem perder a conexão com o tópico da conversação. O discurso ainda é coeso.

2 () Repetidamente, é difícil para o paciente permanecer no tema, uma vez que o paciente é distraído por associações ao acaso (frequentemente faz rimas, sons, trocadilhos, partes de versos ou música).

3 () A linha do pensamento é regularmente interrompida por associações dispersivas.

4 () É difícil a impossível seguir a linha de pensamento do paciente, uma vez que o paciente constantemente pula de um assunto para outro.

4. VOZ/NÍVEL DE RUÍDO

0 () Volume de voz normal.

1 () Fala alto sem ser barulhento.

2 () Voz discernível à distância, um tanto barulhenta.

3 () Vociferante, voz discernível à longa distância, barulhento, cantando.

4 () Gritando, berrando, ou usando outras formas de barulho devido à rouquidão.

5. HOSTILIDADE/DESTRUTIVIDADE

0 () Sem sinais de impaciência ou hostilidade.

- 1 () Um tanto impaciente ou irritável, mas o controle está mantido.
- 2 () Marcadamente impaciente ou irritável. Provocação mal tolerada.
- 3 () Provocativo, faz ameaças, mas pode ser acalmado.
- 4 () Violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.

6. HUMOR (SENTIMENTOS DE BEM-ESTAR)

- 0 () Humor neutro.
- 1 () Humor levemente elevado, otimista, mas ainda adaptado à situação.
- 2 () Humor moderadamente elevado, gracejando, rindo.
- 3 () Humor marcadamente elevado, exuberante tanto nas atitudes quanto no discurso.
- 4 (): Humor extremamente elevado, completamente inadequado à situação.

7. AUTOESTIMA

- 0 () Autoestima normal.
- 1 () Autoestima levemente aumentada, vangloriando-se um pouco.
- 2 () Autoestima moderadamente aumentada, vangloriando-se. Uso frequente de superlativos.
- 3 () Gabando-se, ideias irreais.
- 4 () Ideias grandiosas; impossível de ser corrigido.

8. CONTATO

- 0 () Contato normal.
- 1 () Levemente intrometido, “metendo o bedelho”.

- 2 () Moderadamente intrometido e argumentador.
- 3 () Dominador, manipulador, diretivo, mas ainda dentro do contexto.
- 4 () Extremamente dominante e manipulador, fora do contexto.

9. SONO (MÉDIA DAS ÚLTIMAS 3 NOITES)

- 0 () Duração habitual do sono.
- 1 () Duração do sono reduzida em 25%.
- 2 () Duração do sono reduzida em 50%.
- 3 () Duração do sono reduzida em 75%.
- 4 () Ausência de sono.

10.INTERESSE SEXUAL

- 0 () Interesse e atividades sexuais habituais.
- 1 () Leve aumento do interesse e das atividades sexuais.
- 2 () Moderado aumento do interesse e das atividades sexuais.
- 3 () Marcado aumento do interesse e das atividades sexuais, como demonstrado pelas atitudes e discurso.
- 4 () Completamente e inadequadamente absorto na sexualidade.

11.TRABALHO

A. Na primeira avaliação do paciente

- 0 () Atividade de trabalho normal.
- 1 () Atividade levemente aumentada, mas a qualidade do trabalho está levemente reduzida, uma vez que a motivação está mudando; o paciente está relativamente suscetível a distrações.

2 () Atividade aumentada, mas motivação claramente flutuante. O paciente tem dificuldades em julgar a qualidade de seu próprio trabalho e a qualidade está de fato diminuída. Frequentemente discute no trabalho.

3 () Capacidade para trabalho claramente reduzida e de tempos em tempos o paciente perde o controle. Tem que parar de trabalhar e ser afastado. Se o paciente é hospitalizado, ele pode participar algumas horas por dia das atividades da enfermagem.

4 () O paciente está (ou deveria estar) hospitalizado e incapaz de participar de atividades de enfermagem.

B. Em avaliações semanais

0 () a) O paciente retomou o trabalho no seu nível de atividade normal.

b) Quando o paciente não terá nenhum problema em retomar o trabalho normal.

1 () a) O paciente está trabalhando, mas o esforço está um pouco reduzido devido a ter mudado a sua motivação.

b) É duvidoso se o paciente pode retomar o trabalho normal em escala completa, devido à tendência à distração e mudança de motivação.

2 () a) O paciente está trabalhando, mas a um nível claramente reduzido, por exemplo, devido a episódios de não-comparecimento.

b) O paciente ainda está hospitalizado ou em dispensa. Ele só está hábil a retomar o trabalho se precauções especiais forem tomadas: supervisão próxima e/ou redução do tempo.

3 () O paciente ainda está hospitalizado ou afastado e é incapaz de retomar o trabalho. No hospital, ele participa algumas horas por dia nas atividades da enfermagem.

4 () O paciente ainda está hospitalizado e, em geral, incapaz de participar das atividades da enfermagem.

ESCORES:

0-7-NORMAL; 8-15-DUVIDOSA; 15-22-LEVE; 23-28-MODERADA; 29-32-
GRAVE; EAM-BR \geq 33-SEVERA

ANEXO 03: ESCALA ADMINISTRADA PELO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE MANIA (EACA-M)

(Altman e cols, 1994)

Versão em português Adaptação: Shansis F, Berlim M, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M.

Paciente: _____

____ Data: ____/____/____ validador: _____

Fator 1 (item 1-10): _____ Fator 2 (item 11-15): _____ Pontuação total: _____

Nota: Para completar esta escala, as informações devem ser obtidas não apenas a partir da entrevista com o paciente, mas também de outras fontes confiáveis, incluindo familiares, equipe de enfermagem, registros hospitalares, etc. Em geral, o período de tempo para a aferição dos sintomas deve ser o dos últimos 7 dias, podendo ser mais longo quando for necessário.

1.HUMOR ELEVADO/EUFÓRICO (Otimismo inapropriado relacionado com o presente ou com o futuro, que tenha se mantido por pelo menos várias horas e que tenha sido desproporcional às circunstâncias).

- 0 () Ausente.
- 1 () Discreto, por exemplo, animado, mais alegre do que os outros, de questionável significância clínica.
- 2 () Leve, mas com o humor definitivamente elevado ou expansivo, excessivamente otimista e relativamente desproporcional às circunstâncias.

- 3 () Moderado, humor e “visão de mundo” claramente desproporcionais às circunstâncias.
- 4 () Severo, humor claramente eufórico.
- 5 () Extremo, claramente exaurido, sentimentos extremos de bem-estar, riso inapropriado e/ou cantando.

Houve momentos, na última semana ou mês, em que você se sentiu estranhamente bem, alegre ou feliz? Você sentiu como que se todas as coisas fossem se realizar exatamente da maneira como você queria? Isso difere de seu humor normal? Quanto tempo durou?

2.IRRITABILIDADE/AGRESSIVIDADE (O paciente demonstrou, recentemente, tanto na entrevista quanto fora dela, expressão evidente de raiva, irritabilidade ou aborrecimento. Não incluir meros sentimentos subjetivos de raiva/aborrecimento, a menos que sejam expressados abertamente).

- 0 () Ausente.
- 1 () Discreta, aborrecimento ocasional, de questionável significância clínica.
- 2 () Leve, relativamente argumentativo, expressa prontamente aborrecimento com pacientes, equipe ou entrevistador, ocasionalmente irritado durante a entrevista.
- 3 () Moderada, frequentemente pragueja, perde a calma, ameaça, irrita-se excessivamente com alguns tópicos, isolamento pode ser necessário, frequentemente irritável durante a entrevista.
- 4 () Severa, ocasionalmente agressivo, pode arremessar objetos, danificar bens, é necessário impor limites, irritação inapropriada ou excessiva, contenção pode ser necessária, a entrevista tem de ser interrompida devido a excessiva irritabilidade.
- 5 () Extrema, episódios de violência contra as pessoas ou objetos, contenção física é necessária.

Como você tem lidado, em geral, com as pessoas? Você tem se sentido irritável ou raivoso? O quanto do seu dia você se sente assim? Você se envolveu mais do que o usual em discussões ou brigas? Com que frequência?

3.ATIVIDADE HIPERMOTORA (Demonstrou, recentemente, tanto na entrevista quanto fora dela, manifestações visíveis de hiperatividade motora generalizada. Não incluir meros sentimentos subjetivos de inquietação não relacionados à medicação).

0 () Ausente

1 () Discreto aumento, de duvidosa significância clínica.

2 () Leve, caminha ocasionalmente, incapaz de sentar calmamente na cadeira.

3 () Moderada, caminha com frequência na Unidade, incapaz de ficar sentado.

4 () Marcada, movimentando-se ou caminhando de forma quase constante.

5 () Extrema, sinais contínuos de hiperatividade, tal que o paciente precisa ser contido para evitar exaustão.

Houve momentos nos quais você era incapaz de ficar sentado ou momentos em que você teve que ficar se movimentando ou dando passos para trás e para a frente?

1'

4.PRESSÃO PARA FALAR (Quantidade e ritmo de discurso aumentado, acelerado ou premente, tanto na entrevista quanto fora dela).

0 () Ausente.

1 () Discreto aumento, de duvidosa significância clínica.

2 () Leve, notadamente mais verborreico do que o normal, mas a conversação não é difícil.

3 () Moderada, tão verborreico que a conversação é difícil; alguma dificuldade para interromper o discurso do paciente.

4 () Marcada, a conversação do paciente é tão rápida que é difícil mantê-la, marcadamente difícil interromper o discurso.

6 () Extrema, o discurso é tão rápido ou contínuo que o paciente não pode ser interrompido.

5.FUGA DE IDEIAS/PENSAMENTOS ACELERADOS (Discurso acelerado com mudanças abruptas de tópico para tópico, usualmente baseado em associações compreensíveis, estímulos distrativos ou jogos de palavras. Quando severa, as associações podem ser tão difíceis de entender que frouxidão de associação ou incoerência também podem estar presentes. Aceleração de pensamento refere-se ao relato subjetivo do paciente quanto a estar tendo pensamentos rápidos dentro de sua mente).

0 () Ausente

1 () Discreta, episódios ocasionais de duvidosa significância clínica.

2 () Leve, episódios ocasionais de mudança abrupta de tópico com pequeno prejuízo na compreensibilidade ou paciente relata pensamentos acelerados ocasionais.

3 () Moderada, episódios frequentes com algum prejuízo na compreensibilidade, ou o paciente relata pensamentos acelerados frequentes que são disruptivos ou aflitivos.

4 () Severa, episódios muito frequentes com prejuízo definido.

5 () Extrema, a maior parte do discurso consiste de rápidas mudanças de tópico que são difíceis de acompanhar.

Você se sentiu incomodado por ter muitos pensamentos de uma só vez? Você teve pensamentos acelerados dentro de sua mente? Com que frequência? Isso impediu seu funcionamento?

6.DISTRAÇÃO (A atenção é muito facilmente direcionada para estímulos externos não importantes ou irrelevantes; i.e., barulho de uma sala contígua, livros numa prateleira, roupas do entrevistador, etc. Excluir distração devida a intrusões de alucinações visuais e/ou auditivas ou delírios. Pontue baseado apenas na observação)

0 () Ausente.

1 () Discreta, de duvidosa significância clínica.

2 () Leve, presente, mas não interfere na tarefa ou na conversação.

3 () Moderada, alguma interferência na conversação ou na tarefa.

4 () Severa, frequente interferência na conversação ou na tarefa.

5 () Extrema, impossível direcionar a atenção do paciente para uma tarefa ou conversação.

7.GRANDIOSIDADE (Autoestima aumentada e avaliação não realista ou inapropriada do valor, importância, poder, conhecimento ou habilidade pessoal).

0 () Ausente.

1 () Autoestima ou confiança discretamente aumentada, mas de questionável significância clínica.

2 () Leve, autoestima definitivamente inflada ou percepção exagerada das habilidades relativamente desproporcional às circunstâncias.

3 () Moderada, autoestima inflada claramente desproporcional às circunstâncias, ideias de intensidade delirante fronteira.

4 () Severa, delírios de grandeza definidos.

5 () Extrema, absorto em delírios de grandeza.

Você se sentiu mais autoconfiante do que o usual? Você sentiu que era uma pessoa particularmente importante ou que você tinha poderes especiais, conhecimento ou habilidades fora do comum? Há alguma missão ou propósito especial para sua vida? Você tem alguma relação especial com Deus?

8.NECESSIDADE DIMINUÍDA DE SONO (Menor necessidade de sono do que o usual para sentir-se descansado. Não pontue dificuldade na forma de insônia inicial, intermediária ou tardia).

0 () Ausente.

1 () Até 1 hora a menos de sono do que o usual.

2 () Até 2 horas a menos de sono do que o usual.

3 () Até 3 horas a menos de sono do que o usual.

4 () Até 4 horas a menos de sono do que o usual.

5 () Quatro ou mais horas a menos de sono do que o usual.

Quanto tempo você precisa dormir normalmente? Você vem necessitando dormir menos do que o usual para se sentir descansado? Quanto tempo a menos de sono você precisa/precisou?

9.ENERGIA EXCESSIVA (Com energia incomum ou mais ativo do que o usual sem a esperada fadiga, durando pelo menos vários dias).

0 () Ausente.

1 () Discretamente com mais energia, de questionável significância.

2 () Aumento definido no nível de atividade ou menos fatigado do que o usual, não atrapalha o funcionamento.

3 () Claramente mais ativo do que o usual com pouca ou nenhuma fadiga, interferência ocasional no funcionamento.

4 () Muito mais ativo do que o usual com pouca fadiga e clara interferência no funcionamento normal.

5 () Extrema, ativo durante todo o dia com pouca ou nenhuma fadiga ou necessidade de dormir.

Você teve mais energia do que o usual para fazer as coisas? Você tem sido mais ativo do que o usual ou teve o sentimento de que você poderia funcionar por todo o dia sem se sentir cansado?

10.JULGAMENTO EMPOBRECIDO (Excessivo envolvimento em atividades sem o reconhecimento do grande potencial de consequências dolorosas; intromissão, chamando inapropriadamente a atenção para si próprio).

0 () Ausente.

1 () Discreto, mas de questionável significância clínica (i.e., aumento de chamadas telefônicas, intromissão ocasional).

2 () Leve, mas exemplos definidos (i.e., relativamente intrometido, sexualmente provocativo, cantando inapropriadamente).

3 () Moderado, assume tarefas ou responsabilidades sem o treinamento apropriado, imprudências financeiras, gastando dinheiro além dos seus limites financeiros ou da necessidade, intromissão frequente.

4 () Severo, promiscuidade sexual, hipertextualidade, comportamento extremamente intrometido, coloca-se em dificuldades econômicas significativas.

5 () Extremo, comportamento intrometido contínuo requerendo imposição de limites, excessivas chamadas telefônicas a toda hora, comportamento antissocial, envolvimento excessivo em atividades, desconsiderando as consequências.

Quando você estava se sentindo eufórico ou irritável, você fez coisas que causaram problemas para você ou sua família? Você gastou dinheiro inconsequentemente? Você assumiu responsabilidades para as quais você não era qualificado?

11. TRANSTORNO DE PENSAMENTO (Pensamentos do paciente com prejuízo na capacidade de compreensão como manifestado pela sua fala. Isto pode ser devido a um ou a uma combinação dos seguintes fatores: incoerência, frouxidão de associação(ões), neologismos, pensamento ilógico. Não pontue fuga de ideias, a menos que seja severa).

0 () Ausente.

1 () Situações ocasionais que são de questionável significância clínica.

2 () Algumas situações definidas, mas pouco em nenhum prejuízo na compreensão.

3 () Situações frequentes e pode haver algum prejuízo na compreensão.

4 () Severo, situações muito frequentes com marcado prejuízo na compreensão.

5 () Extremo, a maioria ou toda a fala está distorcida, tornando impossível compreender sobre o que o paciente está falando.

12. DELÍRIOS (Crenças falsas fixas, variando desde idéias delirantes a delírios completos – incluindo grandiosidade).

Especifique o tipo:

Determine se humor-congruente:

Ou humor-incongruente:

0 () Ausente.

1 () Suspeito ou provável.

2 () Definitivamente presente, mas não completamente convicto, incluindo ideias de referência ou persecutórias sem absoluta convicção.

3 () Definitivamente presente com completa convicção, mas pouca, se existe alguma, influência no comportamento.

4 () O delírio possui um efeito significativo sobre os pensamentos, sentimentos ou comportamento do paciente (p.ex., preocupado com a crença de que os outros estão tentando prejudicá-lo).

5 () Ações baseadas em delírios possuem importante impacto sobre o paciente ou os outros (p.ex., parar de se alimentar devido à crença de que a comida está envenenada, bater em alguém devido à crença de que os outros o estão prejudicando).

Você sentiu que alguém estava tentando lhe prejudicar ou lhe machucar sem razão? Você pode dar um exemplo? Você sentiu como se você estivesse sendo controlado por uma força ou um poder externo? (Exemplo?) Você sentiu como se as pessoas no rádio ou na televisão estivessem falando para você, sobre você, ou se comunicando com você de alguma forma especial? (Exemplo). Você teve alguma (outra) crença ou ideia estranha ou não usual? Estas crenças interferiram com o seu funcionamento de alguma maneira?

13.ALUCINAÇÕES (Uma percepção sensorial sem estimulação externa em relevante órgão sensorial).

Especifique o tipo:

Determine se humor-congruente:

Ou humor-incongruente:

0 () Ausente

1 () Suspeito ou provável.

2 () Presente, mas o sujeito está geralmente consciente de que isto se deve a sua imaginação e pode ignorá-la.

3 () Definitivamente presente com completa convicção, mas pouca, se existe alguma, influência no comportamento.

4 () As alucinações possuem efeito significativo sobre os pensamentos, sentimentos ou ações do paciente (p.ex., trancar as portas para evitar perseguidores imaginários).

5 () As ações baseadas em alucinações possuem importante impacto no paciente e nos outros (p.ex., o paciente conversa tanto com as vozes que isto interfere com o seu funcionamento normal).

Você ouviu sons ou vozes de pessoas falando quando não havia ninguém ao redor? (Exemplo.) Você enxergou algumas visões ou sentiu alguns odores que os outros não perceberam? (Exemplo.) Você teve algumas (outras) percepções estranhas ou não usuais? Estas experiências interferiram com o seu funcionamento de alguma forma?

14.ORIENTAÇÃO (Prejuízo na memória recente ou remota, ou desorientação quanto a pessoas, lugares ou tempo).

0 () Ausente.

1 () Discreto prejuízo, mas de questionável significância clínica (p.ex. esquece datas.).

2 () Leve, mas prejuízo definido (p.ex, inseguro quanto à orientação de tempo e espaço, ou algum prejuízo em poucos aspectos da memória recente ou remota).

3 () Moderada (p.ex, confuso sobre onde ele (a) está ou não consegue se lembrar de eventos muito importantes da sua vida).

4 () Severa (desorientado ou grave prejuízo na memória).

5 () Extrema (p.ex, completamente desorientado quanto ao tempo, espaço, pessoas e/ou é incapaz de recordar numerosos eventos importantes da sua vida).

Você teve recentemente problemas em se lembrar de quem você era, datas ou de eventos atuais? Você sabe o dia da semana, o mês, o ano e o nome deste lugar?

15.INSIGHT (Dimensão na qual o paciente demonstra uma consciência ou entendimento de sua doença emocional, comportamento aberrante e/ou uma necessidade correspondente por tratamento psiquiátrico/psicológico.).

0 () Insight está presente (p.ex, o paciente admite doença, mudança de comportamento ou necessidade de tratamento.).

1 () Insight parcial está presente (p.ex, o paciente sente que ele (a) possa possivelmente estar doente ou necessitando de tratamento, mas não está seguro disso.).

2 () O paciente admite mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento, mas atribui isso a fatores externos plausíveis ou não-delirantes (p.ex, conflito marital, dificuldades no trabalho, estresse.).

3 () O paciente admite mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento, mas dá explicações delirantes (p.ex, está sendo controlado por forças externas, morrendo de câncer, etc.).

4 () Falta completa de insight. O paciente nega mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento.

Você sente que atualmente sofre de problemas emocionais ou psicológicos de algum tipo? Como você explicaria o seu comportamento ou sintomas? Você atualmente acredita que precisa de tratamento psiquiátrico?

ESCORES:

0-7 – NORMAL; 8-15–LEVE; 16-25-MODERADA; HAM-D \geq 26-SEVERA

ANEXO 04. ESCALA DE YOUNG PARA AVALIAÇÃO DE MANIA (YOUNG) OU ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA MODIFICADA (EAM-M)

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.

1. HUMOR E AFETO ELEVADOS

0 () Ausente.

1 () Humor e afeto discreta ou possivelmente aumentados quando questionado.

2 () Relato subjetivo de elevação clara do humor.

3 () Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.

4 () Eufórico; risos inadequados, cantando.

2. ATIVIDADE MOTORA - ENERGIA AUMENTADAS

0 () Ausente.

1 () Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motoras.

2 () Apresenta-se animado ou com gestos aumentados.

3 () Energia excessiva; as vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).

4 () Excitação psicomotora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).

3. INTERESSE SEXUAL

0 () Normal; sem aumento.

1 () Discreta ou possivelmente aumentado.

- 2 () Descreve aumento subjetivo; quando questionado.
- 3 () Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.
- 4 () Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou por outras pessoas

4. SONO

- 0 () Não relata diminuição do sono.
- 1 () Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos que o habitual.
- 2 () Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos que o habitual.
- 3 () Relata diminuição da necessidade de sono.
- 4 () Nega necessidade de sono.

5. IRRITABILIDADE

- 0 () Ausente.
- 2 () Subjetivamente aumentada.
- 4 () Irritável em alguns momentos da entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.
- 6 () Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.
- 8 () Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

6. FALA (Velocidade e quantidade)

0 () Sem aumento.

2 () Percebe-se mais falante que o seu habitual.

4 () Aumento da velocidade ou da quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, as vezes com solicitação, consegue-se interromper a fala.

6 () Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende as solicitações, fala junto com o entrevistador).

8 () Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

7. LINGUAGEM – DISTÚRBIO DO PENSAMENTO

0 () Sem alterações.

1 () Circunstancial, pensamentos rápidos.

2 () Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.

3 () Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldades para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

4 () Incoerência; comunicação impossível.

8. CONTEÚDO

0 () Normal.

2 () Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis.

4 () Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso.

6 () Ideias supervalorizadas.

8 () Delírios.

9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO

0 () Ausente.

2 () Sarcástico; barulhento, as vezes, desconfiado.

4 () Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada.

6 () Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

10. APARÊNCIA

0 () Arrumado e vestido apropriadamente.

1 () Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

2 () Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

3 () Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

4 () Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

11. INSIGHT (Discernimento)

0 () Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento.

1 () Insight duvidoso: com argumento admite possível doença e necessidade de tratamento.

2 () Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

3 () Insight ausente: com argumento admite de forma vaga alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

4 () Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

ESCORES:

0-7-NORMAL; 8-14-LEVE; 15-23-MODERADA; EAM-m \geq 24-GRAVE

ANEXO 05. ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI)**Gravidade (CGI):**

Com base na sua experiência clínica com esta população particular, quanto doente está o paciente neste momento?

1. () Normal – sem sinais de doença.
2. () No limite da doença.
3. () Levemente doente.
4. () Moderadamente doente.
5. () Marcadamente doente.
6. () Gravemente doente.
7. () Entre os pacientes mais graves.

Mudança (CGI):

Quantifique a melhora total independentemente se, no seu julgamento, esta melhora é devida ao tratamento ou não. Comparando com o seu estado na primeira avaliação, quanto ele mudou?

1. () Grande melhora.
2. () Melhora parcial.
3. () Melhora mínima.
4. () Sem alteração.
5. () Piora mínima.
6. () Piora parcial.
7. () Grande piora.