UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CARLOS EDUARDO ROSA

Disfunção neuroquímica na depressão periparto

Ribeirão Preto
2016

CARLOS EDUARDO ROSA

Disfunção neuroquímica na depressão periparto

Versão corrigida*

Tese apresentada ao
Departamento de Clínica Médica,
da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, da Universidade de
São Paulo, para obtenção do título
de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica
Médica – Opção: Investigação
Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio
Carlos dos Santos

*A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto/SP

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

ROSA, Carlos Eduardo

Disfunção neuroquímica na depressão periparto / Carlos Eduardo Rosa; orientador Antônio Carlos dos Santos. -Ribeirão Preto, 2016.

239 f. : il.

Tese (doutorado)--Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

1. Depressão periparto. 2. Transtorno depressivo maior. 3. Espectroscopia por ressonância magnética. 4. Córtex pré-frontal dorsolateral. 5. Giro do cíngulo anterior.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: ROSA, Carlos Eduardo

Título: **Disfunção neuroquímica na depressão periparto**

Tese apresentada ao Departamento de
Clínica Médica, da Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto, da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor
em Ciências Médicas.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A toda minha família, e particularmente aos meus pais Marcilio e Noeli; aos irmãos Dani e Marco, aos avós maternos, Antonio de Souza (in memoriam) e Antonieta Zanata; e aos avós paternos Antonio Rosa (in memoriam) e Rita Valéri, pelo valoroso lastro afetivo, sem o qual nada seria possível. Às muitas outras mães, pais, irmãos e avós construídas pela vida.

À Mariana, pela dedicação, amor, doçura, paciência e pelas alegrias e frutos do porvir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade de São Paulo, à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, ao Departamento de Clínica Médica e de Neurociências e Ciências do Comportamento, aos seus Professores, Médicos Assistentes, e demais funcionários de quaisquer âmbitos, pela minha Graduação Médica, Residência Médica em Clínica Médica e em Psiquiatria, e Pós-Graduação. Por todos os colegas médicos, professores, e aos pacientes que transitaram neste ambiente, solidificando minha formação clínica e acadêmica.

Também sou grato pelas valiosas orientações das secretárias da sessão de graduação e dos departamentos de clínica médica e psiquiatria, pela secretaria do programa de pós-graduação em clínica médica, e sessão de pós-graduação da FMRP-USP.

À FAPESP, ao CNPq e à FAEPA.

Ao Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina de São Paulo, pela vivência e experiência adquirida em algumas especialidades psiquiátricas.

Aos profissionais, que direta ou indiretamente me acompanharam neste trabalho: Aos Artistas, pela sensibilidade; aos Filósofos, pela reflexão; Aos Físicos, pela apreensão de uma ciência naturalística; Aos Médicos e Psicólogos, pela aprendizagem desta arte de se lidar com pílulas, palavras e imagens.

Em especial ao Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, pela confiança, e amizade, e que muito honrou seu papel de orientador.

Ao Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon, pelo seu tempo, dedicação e pronta disponibilidade, proporcionando-me incentivo, e possibilidades de aprendizagem, precisão e gosto pelas ciências naturais.

À Prof.^a Dra. Cristina Marta Del-Ben, por proporcionar ensino e assistência neste trabalho. E, a todos os Professores da Psiquiatria da FMRP-USP.

À Prof.^a Dra. Rosana Maria dos Reis, pelas conversas elucidativas em endocrinologia da mulher.

Aos Prof. Dr. Joel Rennó Junior, cujo trabalho despertou interesse pela Saúde Mental da Mulher.

À toda equipe envolvida no projeto BRISA.

Aos técnicos da Ressonância Magnética que colaboraram para este estudo.

Agradeço a Alcides, Alcion, Ana, André, Carlos, Clarisse, Cora, Duque, Felipe, Juliana, Luciana, Luis, Matheus, Norival, Renata, Silvana, Sílvia, entre outros tantos pela amizade.

Uma Homenagem à Mulher

“O homem é a mais elevada das criaturas.
A mulher, o mais sublime dos ideais.
Deus fez para o homem um trono; para a mulher fez um altar.
O trono exalta e o altar santifica.
O homem é o cérebro; a mulher, o coração. O cérebro produz a luz; o
coração produz amor. A luz fecunda; o amor ressuscita.
O homem é o gênio; a mulher é o anjo. O gênio é imensurável; o anjo é
indefinível;
A aspiração do homem é a suprema glória; a aspiração da mulher é a virtude
extrema; A glória promove a grandeza e a virtude, a divindade.
O homem tem a supremacia; a mulher, a preferência. A supremacia significa
a força; a preferência representa o direito.
O homem é forte pela razão; a mulher, invencível pelas lágrimas.
A razão convence e as lágrimas comovem.
O homem é capaz de todos os heroísmos; a mulher, de todos os martírios. O
heroísmo enobrece e o martírio purifica.
O homem pensa e a mulher sonha. Pensar é ter uma larva no cérebro;
sonhar é ter na fronte uma auréola.
O homem é a águia que voa; a mulher, o rouxinol que canta. Voar é dominar
o espaço e cantar é conquistar a alma.
Enfim, o homem está colocado onde termina a terra; a mulher, onde começa
o céu.”

(Poema atribuído a Victor Hugo, *O Homem e a Mulher*)

*“Os homens devem saber que do cérebro, e apenas do cérebro, nascem
nossos prazeres, alegrias, risadas e brincadeiras, assim como nossas
tristezas, dores, mágoas e temores. E então, de maneira especial, adquirimos
sabedoria e conhecimento, e vemos e ouvimos para saber o que é justo e o
que não é, o que é bom e o que é ruim, o que é doce e o que é sem sabor...
E pelo mesmo órgão tornamo-nos loucos e delirantes, e sentimos medo, e o
terror nos assola...Todas essas coisas provêm do cérebro quando este não
está sadio...Desta maneira, sou da opinião de que o cérebro exerce um
grande poder sobre o homem.”*

(Hipócrates, Da Doença Sagrada, século IV a.C.)

*“Por mundos inumeráveis embora de Deus conhecidos,
Cabe a nós sair em busca dele apenas no nosso.
Ele, que vasta imensidão é capaz de penetrar,
Ver mundos sobre mundos comporem um universo,
Observar como fluem sistemas sobre sistemas,
Que planetas outros circulam outros sóis,
Que diverso Ser povoa toda estrela,
Ele pode dizer por que o Céu nos fez como somos”
(Alexander Pope, An Essay on Man, 1773)*

*“Meu querido doutor de cabeças, pai terapêutico dos adultos não crescidos,
amante clínico das mulheres insatisfeitas, atencioso ouvinte dos que negam o
óbvio, e dos que almejam o impossível, amigo estimulante dos impotentes na
vida e dos dom-quixotes sem moinho. Um dia pagarei meu débito”
(Pelosi. Ricardo Maxiliano. Analista, Ma Non Troppo: A Clínica
Analítica Pensada a Partir da Prática. Editora Unesp, SP, 1997)*

RESUMO

ROSA, C.E. Disfunção neuroquímica na depressão periparto. 2015. 271 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A depressão periparto (PPD) é subtipo altamente prevalente e subdiagnosticado do transtorno depressivo maior (MDD), relacionado à importante sofrimento para a mulher, sua família e seu filho. Uma interação complexa entre hormônios, neurotransmissores e fatores genéticos e ambientais deve estar envolvida na etiologia da PPD. Contudo, estudos de neuroimagem na PPD ainda são escassos, particularmente os que identificam alterações neuroquímicas. Sabe-se que a região do córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) está relacionada à funções executivas no circuito pré-frontal, e juntamente com o giro do cíngulo anterior (ACG) faz parte das vias neuronais envolvidas no processamento emocional, incluindo a geração, regulação e reavaliação do estado afetivo. Existem evidências de que ambas as áreas estejam disfuncionais na MDD. A avaliação neuroquímica obtida pela espectroscopia de próton por ressonância magnética (MRS) permite inferir o metabolismo, a neurotransmissão e a viabilidade do tecido neuronal de interesse destas áreas frontolímbicas. **Objetivo:** comparar mulheres puérperas com depressão periparto (grupo PPD) com mulheres puérperas saudáveis (grupo HP) quanto à avaliação neuroquímica no dlPFC esquerdo e no ACG bilateral. **Métodos:** 36 puérperas do grupo PPD e 25 puérperas do grupo HP foram submetidas a duas entrevistas psiquiátricas estruturadas com questionários e escalas psicométricas, sendo a segunda avaliação realizada seccionalmente à MRS. A MRS foi adquirida por MRI de 3-Tesla, com o volume de interesse (VOI) posicionado no dlPFC esquerdo e no ACG bilateral e processada pelo software LCModel. Os resultados neuroquímicos foram analisados por ANCOVA, incluindo a idade, o tempo de puerpério e o tipo de contraceptivo, enquanto covariáveis. **Resultados:** No dlPFC, o grupo PPD apresentou menores valores de Glx (-0,95 mM; $p=0,04$), NAA (-0,60 mM; $p<0,01$) relação ao grupo HP. No ACG, o uso de hormônios contraceptivos somente com progestágenos resultou em um aumento dos valores de Glu (2,18 mM; $p=0,03$), Glx (1,84 mM; $p=0,03$) quando comparados às mulheres que não utilizaram somente progestágenos, independentemente dos grupos HP e PPD. **Conclusão:** Os níveis reduzidos de Glu e NAA no grupo PPD estão relacionados, respectivamente, à disfunção metabólica glutamatérgica neuroglial e dano neuronal no dlPFC, o que pode explicar sintomas cognitivos também relacionados à PPD, tal como já verificado no MDD. O uso de hormônios contraceptivos com progestágenos isoladamente interferiu com a neuroquímica do ACG, mas não se relacionou com a PPD. Embora o aumento do glutamato possa sugerir

uma hiperfuncionalidade do ACG, seu significado clínico e fisiopatológico ainda é incerto. Estes resultados contribuem com a compreensão dos substratos neuroquímicos de PPD

Palavras-chave: Depressão periparto. Transtorno depressivo maior. Espectroscopia por ressonância magnética. Córtex pré-frontal dorsolateral. Giro do cíngulo anterior.

ABSTRACT

ROSA, C.E. Neurochemistry dysfunction in peripartum depression. 2015. 271 f. Tese (Doutorado) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Peripartum depression (PPD) is a highly prevalent and underdiagnosed subtype of major depressive disorder (MDD), related to a significant suffering for the woman, her family and her son. A complex interaction between hormones, genetic, and environmental factors must be involved in its etiology. However, neuroimaging studies on PPD are still rare, particularly those that identify neurochemical changes. It is known that the region of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) is related to executive functions in the prefrontal circuit, and together with the anterior cingulate gyrus (ACG) is part of the neural pathways involved in emotional processing, including the generation, regulation, and reappraisal of affective state. And, there is evidence that both areas are dysfunctional in MDD. The neurochemical evaluation obtained by proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows inferring metabolism, neurotransmission and the viability of the neuronal tissue of interest of these frontal limbic areas. **Objective:** Compare postpartum women with peripartum depression (PPD group) with healthy postpartum women (HP group) regarding the neurochemical evaluation in the left dlPFC and bilateral ACG. **Methods:** 36 postpartum women of PPD group and 25 postpartum women of the HP group were subjected to two structured psychiatric interviews with questionnaires and psychometric scales, being the second evaluation performed sectionally at MRS. The MRS was obtained by 3-Tesla MRI system with the volume of interest (VOI) positioned on the left dlPFC and bilateral ACG and processed by LCModel software. The neurochemical results were analyzed using ANCOVA, including age, postpartum time, the type of contraceptive as covariates. **Results:** In the dlPFC, PPD group presented significantly lower values of Glx (-0.95 mM; $p=0.04$) and NAA (-0.60 mM; $p<0.01$) than HP. In ACG, progestogens isolated contraceptive hormones use resulted in significantly increased Glu (2.18 mM; $p=0.03$), Glx (1.84 mM; $p=0.03$), compared to women without use them, regardless of HP and PPD groups. **Conclusions:** The reduced levels of Glu and NAA in the PPD group are related respectively to the glutamatergic neuroglial metabolic dysfunction and neuronal damage in the dlPFC, which may explain cognitive symptoms also related to PPD as already verified in MDD. Progestogens isolated contraceptive hormones use interfered with neurochemistry of ACG, but is not associated with PPD. Although the increase of glutamate may suggest an overactive ACG, its clinical and pathophysiological significance remains

uncertain. These results contribute to the understanding of the neurochemical substrates of PPD

Keywords: Peripartum depression. Major depressive disorder. Magnetic resonance Spectroscopy. Dorsolateral prefrontal cortex. Anterior cingulate gyrus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Alterações hormonais na gestação e puerpério possivelmente envolvidas na fisiopatologia da PPD e o período de vulnerabilidade para sua instalação.....	41
Figura 2 – Subdivisões do giro do cíngulo anterior e as áreas de Brodmann correspondentes.....	47
Figura 3 – Regiões envolvidas na geração, processamento e regulação do estado afetivo.....	50
Figura 4 – Diferentes regiões cerebrais envolvidas na geração e regulação do processamento emocional e disfunção cognitiva na MDD.....	52
Figura 5 – Metabolismo do Glu, Gln e GABA em um astrócito.....	70
Figura 6 – Posição do VOI no ACG bilateral, no dIPFC esquerdo e exemplos de espectros adquiridos nestas regiões.....	102
Figura 7 – Fluxograma de obtenção da amostra.....	110
Figura 8 – Conjunto de <i>box-plot</i> dos metabólitos obtidos no dIPFC esquerdo.....	129
Figura 9 – Conjunto de <i>box-plot</i> dos metabólitos obtidos no ACG bilateral.....	137
Figura 10 – Uma representação esquemática da disfunção neuroglial e excitotoxicidade glutamatérgica no dIPFC esquerdo.....	155

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Exemplo de um espectro adquirido (linha preta) e seu ajuste (linha vermelha) com o posicionamento dos principais metabólitos de acordo com o deslocamento químico.....64
- Gráfico 2** – Decomposição ilustrativa de um espectro com os picos do espectro separados por metabólito.....65
- Gráfico 3** – Distribuição percentual quanto á gravidade (leve, moderada ou grave), característica clínica (atípica ou melancólica) e início (na gestação ou no puerpério) dos MDEs no grupo PPD.....122
- Gráfico 4** – Gráfico de dispersão ilustrando a distribuição de Glx vs. NAA por grupo HP e PPD, e com as suas respectivas médias.....134
- Gráfico 5** – Espectros obtidos no dIPFC esquerdo comparando uma participante do grupo HP com outra do grupo PPD.....135
- Gráfico 6** – Espectros obtidos no ACG bilateral comparando uma participante do grupo HP com outra do grupo PPD.....142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre os critérios diagnósticos para MDE na CID-10 e o DSM-5.....	29
Tabela 2 – Revisão de estudos de MRS no MDD.....	73
Tabela 3 – Características sócio demográficas quantitativas dos grupos HP e PPD.....	112
Tabela 4 – Características sócio demográficas categóricas dos grupos HP e PPD.....	113
Tabela 5 – Características clínicas quantitativas dos grupos HP e PPD.....	115
Tabela 6 – Características clínicas categóricas dos grupos HP e PPD.....	116
Tabela 7 – Descrição do tipo de contracepção utilizado, comparando a distribuição nos grupos HP e PPD.....	121
Tabela 8 – Comorbidades psiquiátricas do Eixo I da DSM-IV-TR comparando a distribuição entre os grupos HP e PPD.....	124
Tabela 9 – Descrição dos diagnósticos do Eixo III do DSM-IV-TR nos grupos HP e PPD.....	125
Tabela 10 – Descrição dos Diagnósticos do Eixo IV do DSM-IV-TR nos grupos HP e PPD.....	127
Tabela 11 – Medidas resumo dos níveis dos metabólitos obtidos no dIPFC esquerdo para os grupos HP e PPD.....	128
Tabela 12 – Coeficientes de estimação das covariáveis que influenciam separadamente os níveis de cada metabólito no dIPFC esquerdo, obtidos no modelo de ANCOVA.....	132
Tabela 13 – Resumo dos resultados dos coeficientes de estimação das covariáveis que apresentaram significância estatística para o dIPFC esquerdo.....	133
Tabela 14 – Medidas resumo dos níveis dos metabólitos obtidos no ACG bilateral para os grupos HP e PPD.....	136
Tabela 15 – Coeficientes de estimação das covariáveis que influenciam separadamente os níveis de cada metabólito do ACG bilateral, obtidos no modelo de ANCOVA.....	139

Tabela 16 – Resumo dos resultados dos coeficientes de estimação das covariáveis que apresentaram significância estatística para o ACG bilateral.....	141
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviaturas e Siglas	Significado (português)	Significado (inglês)
17-HAM-D	Escala de Hamilton de 17 itens para depressão	Hamilton scale of 17 items for depression
5-HT	Serotonina	Serotonin
ACG	Giro do cíngulo anterior	Anterior cingulate gyrus
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico	Adrenocorticotropic Hormone
Amy	Amígdala	Amygdala
AN	Neurolépticos atípicos	Atypical neuroleptics
BA	Áreas de Brodmann	Brodmann areas
BAD	Transtorno afetivo bipolar	Bipolar affective disorder
BDNF	Fator neurotrófico cerebral	Brain derived neurotrophic factor
Cho	Glicerofosforilcolina (GPC) + Fosfororilcolina (PCh) + colina livre	Glycerophosphocholine + phosphocholine + choline
CNS	Sistema nervoso central	Central nervous system
Cr	Creatina + fosfocreatina (PCr)	Creatine + phosphocreatine (Pcr)
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina	Releasing hormone corticotrophin

(CONTINUA)

Abreviaturas e Siglas	Significado (português)	Significado (inglês)
dACG	Região dorsal giro do cíngulo anterior	Dorsal anterior cingulate gyrus
DAS	Sistema afetivo dorsal	Dorsal affective system
DALYS	Anos de vida saudáveis perdidos por morte prematura ou incapacidade	Disability-adjusted life years
DBS	Estimulação cerebral profunda	Deep brain stimulation
dIPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral	Dorsolateral prefrontal cortex
dmPFC	Córtex pré-frontal dorso medial	Dorsomedial prefrontal cortex
DTI	Imagem de tensor de difusão	Diffusion tensor imaging
EPDS	Escala de depressão pós-parto de Edimburgo	Edinburgh postpartum depression scale
fMRI	Ressonância magnética funcional	Functional magnetic resonance imaging
GABA	Ácido γ -aminobutírico	γ -aminobutyric acid
GABA _A	Subunidade A do receptor do ácido γ -aminobutírico	Subunit A of γ -aminobutyric acid receptor
Gln	Glutamina	Glutamine
Glu	Glutamato	Glutamate
Glx	Glutamato + Glutamina	Glutamate + Glutamine

(CONTINUA)

Abreviaturas e Siglas	Significado (português)	Significado (inglês)
GSH	Glutationa	Glutathione
Hipp	Hipocampo	Hippocampus
HP	Puérperas Saudáveis	Healthy puerperal women
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal	Hypothalamic-pituitary-adrenal
Ins	Ínsula	Insula
IPFC	Córtex pré-frontal lateral	Lateral prefrontal cortex
MDD	Transtorno depressivo maior	Mood depressive disorder
MDE	Episódio depressivo maior	Major depressive episode
mPFC	Córtex pré-frontal medial	Medial prefrontal cortex
MR	Ressonância magnética	Magnetic resonance
MRI	Imagem de ressonância magnética	Magnetic resonance image
MRS	Espectroscopia de próton por ressonância magnética	Proton magnetic resonance spectroscopy
Myo	Mioinositol	Myoinositol
NAA	N-acetil-aspartato + N-acetil-aspartato-glutamato (NAAG)	N-acetylaspartate + N-acetylaspartylglutamate (NAAG)
NAcc	Núcleo accumbens	Nucleus accumbens

(CONTINUA)

Abreviaturas e Siglas	Significado (português)	Significado (inglês)
NE	Noradrenalina	Noradrenaline
OCC	Córtex occipital	Occipital cortex
OFC	Córtex órbito frontal	Orbitofrontal cortex
pgACG	Giro do cíngulo anterior pré-genua	Anterior cingulate gyrus pregenual
PET	Tomografia por emissão de pósitron	Positron emission tomography
PMDD	Transtorno disfórico pré-menstrual	Premenstrual dysphoric disorder
PPD	Depressão periparto	Peripartum depression
rTMS	Estimulação magnética transcraniana repetitiva	Repetitive transcranial magnetic stimulation
sbACG	Giro do cíngulo anterior subgenua	Anterior cingulate gyrus subgenual
SD	Desvio padrão	Standard deviation
SNRI	Inibidor seletivo da recaptura de serotonina e noradrenalina	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único	Single photon emission computed tomography
SSRI	Inibidor seletivo da recaptura de serotonina	Selective serotonin reuptake inhibitors

(CONTINUA)

Abreviaturas e Siglas	Significado (português)	Significado (inglês)
TA	Antidepressivo tricíclico	Tricyclic antidepressants
tC	Córtex temporal	Temporal cortex
TCA	Ciclo do ácido tricarboxílico	Tricarboxylic acid
TE	Tempo de eco	Echo time
Th	Tálamo	Thalamus
TR	Tempo de repetição	Repetition time
vACG	Porções ventrais do giro do cíngulo anterior	Ventral anterior cingulate gyrus
VAS	Sistema afetivo ventral	Ventral affective system
VeS	Estriado ventral	Ventral striatum
vIPFC	Córtex pré-frontal ventrolateral	Ventrolateral prefrontal cortex
vmPFC	Córtex pré-frontal ventromedial	Ventromedial prefrontal cortex
VOI	Volume de interesse	Volume of interest

(CONCLUSÃO)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	Definições de episódio depressivo maior, transtorno depressivo maior e depressão periparto	25
1.2	Prevalência e o impacto do transtorno depressivo maior	31
1.3	Depressão Periparto (PPD)	34
1.3.1	PPD: Aspectos Epidemiológicos e Clínicos	34
1.3.2	PPD: Aspectos Hormonais da fisiopatologia	39
1.4	Estruturas neurais envolvidas com o processamento emocional	45
1.5	Neurobiologia da Depressão	49
1.6	Estudos de neuroimagem em MDD	54
1.6.1	Estudos de volumetria no MDD	54
1.6.2	Conectividade estrutural no MDD	57
1.6.3	Neuroimagem funcional no MDD	59
1.7	Espectroscopia por ressonância magnética e os neurometabólitos.....	62
1.8	Estudos de MRS no MDD.....	71
1.9	Justificativas	88
1.10	Hipóteses.....	89
2	OBJETIVOS.....	92
3	MATERIAL E MÉTODO	94
3.1	Cenário e contexto	94
3.2	Amostra de participantes	96
3.2.1	Critérios de inclusão	96
3.2.2	Critérios de exclusão.....	97
3.2.3	Definição do grupo de referência de puérpera saudável (HP).....	97
3.2.4	Definição do grupo de depressão periparto (PPD)	97

3.3	Instrumentos de avaliação	98
3.3.1	Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV-TR (SCID-I).....	98
3.3.2	Escala de depressão pós-parto de Edimburgo (EPDS)	99
3.3.3	Escala de Hamilton de 17 itens para depressão (17-HAM-D).....	99
3.3.4	Inventário de ansiedade de Beck.....	100
3.3.5	Dominância hemisférica cerebral	100
3.3.6	Nível socioeconômico	100
3.3.7	Avaliação da função global	101
3.3.8	Aquisição da MRS	101
3.4	Processamento da espectroscopia	102
3.5	Estatística	104
3.6	Aspectos Legais e de Bioética	106
3.7	Previsão orçamentária	106
4	RESULTADOS	108
4.1	Caracterização da amostra	108
4.2	Características sócio demográficas	111
4.3	Características clínicas	114
4.4	Análise descritiva dos metabólitos no dIPFC esquerdo	127
4.5	Comparação entre o grupo de puérperas saudáveis e de depressão periparto quanto aos metabólitos no dIPFC esquerdo.	130
4.6	Análise descritiva dos metabólitos no ACG bilateral	136
4.7	Comparação entre o grupo de puérperas saudáveis e de depressão periparto quanto aos metabólitos no ACG bilateral.....	139
5	DISCUSSÃO.....	144
5.1	Características sócio demográficas e clínicas da amostra.....	144
5.2	Neuroquímica do dIPFC.....	152
5.3	Neuroquímica do dIPFC e a cognição	157

5.4	A relação dos níveis de Cr e a idade no dIPFC	159
5.5	Neuroquímica do ACG bilateral	161
5.6	Considerações sobre a variabilidade de estudos em MRS	167
5.7	Considerações sobre este estudo	169
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		179
APÊNDICE.....		219
ANEXOS.....		231

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho foi idealizado para testar a hipótese de que existem diferenças neuroquímicas e disfunção neural relacionadas com os sistemas de neurotransmissores no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e no giro do cíngulo anterior de mulheres puérperas que apresentaram depressão periparto (*Peripartum Depression*, PPD) quando comparadas à puérperas saudáveis (*Healthy Puerperal*, HP). Para isto, foram recrutadas 61 pacientes da cidade de Ribeirão Preto a partir do projeto BRISA (abr. do Inglês *Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort*) e submetidas à avaliações clínicas, aplicação de instrumentos diagnósticos e escalas seccionalmente ao exame de espectroscopia de próton (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS).

1.1 Definições de episódio depressivo maior, transtorno depressivo maior e depressão periparto

Os sistemas atuais de classificação diagnóstica em psiquiatria são o “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua 5ª edição, da Associação Psiquiátrica Americana (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fifth edition, American Psychiatric Association*) denominado de DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) e a 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial de Saúde, denominada de CID-10 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992).

Dentro do amplo conjunto dos transtornos afetivos, e mesmo entre outros transtornos mentais de outra natureza não listados, uma entidade clínica em comum é o Episódio Depressivo Maior (*Major Depressive Episode*, MDE).

Segundo o DSM-5, para que um MDE seja definido, exigem-se os critérios de A a C descritos:

A - Cinco ou mais sintomas dos seguintes estejam presentes no mesmo período mínimo de duas semanas, e representem uma mudança em relação ao

funcionamento anterior, exigindo que pelo menos um dos sintomas seja (1) humor deprimido e (2) perda de interesse ou prazer. Os nove critérios são: (1) humor deprimido na maior parte do dia, em quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo ou por observações feitas por outras pessoas (em crianças e adolescentes pode ser apenas humor irritável); (2) acentuada diminuição de interesse ou prazer em quase todas as atividades na maior parte dos dias; (3) Perda ou ganho significativo de apetite ou de peso (por ex.: uma alteração de mais 5% do peso corporal em um mês) sem que se esteja em alguma dieta; (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias; (5) agitação ou retardo psicomotor observado por outras pessoas (não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de se estar mais lento); (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias; (7) sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias, podendo inclusive chegar a serem delirantes, e que não sejam uma mera autorrecriminação ou culpa por estar doente; (8) Redução da capacidade de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias, indicados por relato subjetivo ou de terceiros; (9) pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

B - Tais sintomas devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional, ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C - Tal episódio não pode ser atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância psicoativa ou de uma condição médica geral. As respostas à uma perda significativa, tais como um luto, falência, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade podem incluir sintomas do critério A e se assemelharem a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser proporcionais e contingentes à perda, não excluem necessariamente MDE e precisam ser ponderadas clinicamente. Para que o MDD ocorra é necessário um quadro MDE (os critérios A-C precisam ser satisfeitos), e que os critérios D e E também sejam atendidos, sendo descritos da seguinte forma.

D - A ocorrência do MDE não é mais bem explicada por outros transtornos neuropsiquiátricos (transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da

esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou outro transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado).

E - Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco (esta exclusão não se aplica aos episódios do tipo maníaco ou hipomaníaco induzidos por substância ou atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica). Dos critérios D e E implica a necessidade de diagnóstico clínico diferencial para que o MDE seja um MDD (*Mood Depressive Disorder*, MDD) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Além disto, segundo o DSM-5, o MDD deve possuir um especificador de gravidade (leve, moderado, grave), de recorrência (episódio único ou recorrente), um especificador de curso (em remissão parcial, completa, não especificado), um especificador quanto às características clínicas (com características ansiosas, melancólicas, atípicas, psicóticas congruentes com o humor, psicóticas incongruentes com o humor, catatônicas, ou mistas), se para quadros recorrentes há um padrão sazonal, e ainda se seu início ocorre no período periparto (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial de Saúde também categoriza o MDE e o MDD em leves, moderados e graves, com ou sem sintomas psicóticos.

Porém, os especificadores envolvendo o ciclo gravídico-puerperal não estão claramente presentes. O CID-10 contempla no bloco F50-F59 as “Síndromes Comportamentais Associadas a Transtornos Fisiológicos e Fatores Físicos”. E, dentro dele, sob a sigla F53,0 estão os transtornos mentais e comportamentais associados ao puerpério, não classificados em outra parte. No caso, definem que o quadro pode surgir até seis semanas no pós-parto (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992).

Neste trabalho foi utilizada a versão anterior ao DSM-5, a DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), que era o sistema classificatório vigente na época deste estudo. Existem algumas diferenças nos critérios diagnósticos. Assim, por exemplo, no DSM-IV-TR, o luto poderia excluir a presença de um MDE se os sintomas que ocorressem dentro de um período de até dois meses fossem melhor explicados pela perda, o que não ocorre necessariamente no DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Dentre os sistemas classificatórios mencionados, a depressão periparto não é classificada como uma categoria diagnóstica isolada ou entidade clínica, sendo descrita como um subtipo dos transtornos depressivos nas classificações diagnósticas atuais. No DSM-IV-TR, a PPD era denominada como “depressão pós-parto” sendo definida como a presença de um quadro MDD que se iniciava em até quatro semanas após o parto, não incluindo as que se iniciavam na gestação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Estudos prévios sugeriam que a que o início da PPD fosse estendido para seis meses após o parto e já recomendavam esta extensão para a revisão do DSM-5 (<http://www.dsm5.org/Lists/ProposedRevision/DispForm.aspx?ID=44>) (FORTY et al., 2006; JONES; CANTWELL, 2010; MUNK-OLSEN et al., 2006).

Apesar das propostas na revisão e confecção do atual DSM-5 para extensão do período para o início da PPD para até seis meses ou mais do pós-parto (AUSTIN, 2010; CONDON, 2010), o DSM-5 manteve as quatro semanas do pós-parto, mas incluiu os quadros com início na gestação. A tabela 1 abaixo, sintetiza e compara os critérios do DSM-5 e da CID-10 de um MDE e da PPD

Tabela 1—Comparação entre os critérios diagnósticos para MDE na CID-10 e o DSM-5

DSM-5	CID-10
<p>A) Ao menos 5 dos sintomas abaixo devem estar presentes na maior parte dos dias por um período de 2 semanas. Um dos sintomas deve ser 1 ou 2</p>	<p>Depressão severa. Ao menos 7 sintomas presentes por um período mínimo de duas semanas, experienciados com intensidade severa pela maior parte do tempo em quase todos os dias.</p>
<p>1) Humor deprimido; (2) Acentuada redução do prazer em todas ou na maior parte das atividades. Outros sintomas: (3) Acentuada perda ou ganho de apetite e peso sem estar fazendo dieta (4) Insônia ou hipersonia; (5) Agitação ou retardo psicomotor; (6) Fadiga ou perda de energia (7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessivos ou inapropriados; (8) Redução da capacidade de pensar, se concentrar ou indecisão; (9) Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida (com ou sem um plano específico).</p>	<p>Todos os três sintomas principais devem estar presentes: (1) Tristeza persistente e humor depressivo; (2) Perda do interesse ou prazer; (3) Fadiga ou perda de energia. Ao menos 4 dos sintomas associados descritos abaixo devem estar presentes: 4) Redução do apetite; (5) Distúrbios do sono; (6) Atenção e concentração reduzidas; (7) Baixa auto estima e auto confiança; (8) Ideias de culpa e inutilidade; (9) visões desoladas do futuro; (10) Pensamentos ou atos suicidas; (11) Incapacidade de continuar com atividades sociais, ocupacionais, domésticas.</p>
<p>B) Os sintomas causam sofrimento significativo ou prejuízo do funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. C) Os sintomas não são mais bem explicados pelo efeito fisiológico direto de uma substância ou por outras condições médicas; D) A ocorrência do MDE não é melhor explicada por transtornos esquizoafetivos ou psicóticos; E) nunca esteve presente episódio maníaco ou hipomaníaco.</p>	<p>Depressão moderada: Aos menos 2 dois sintomas principais e 3 dos sintomas associados devem estar presentes</p> <p>Depressão menor: Ao menos dois dos sintomas principais e dois dos sintomas associados, sendo que nenhum dos sintomas devem estar presentes num grau acentuado.</p>

(CONTINUA)

DSM-5	CID-10
<p>Episódio depressivo com sintomas insuficientes:</p> <p>Afeto depressivo e ao menos um dos sintomas acima associados com sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo do funcionamento por um período mínimo de 2 semanas.</p> <p>Depressão Periparto: início na gestação ou depois de 4 semanas do pós-parto</p>	<p>Transtornos mentais e comportamentais associados ao puerpério, não classificados em outra parte: início até 6 semanas do pós-parto.</p>

(CONCLUSÃO)

Embora as propostas de extensão do período de início para seis meses do pós-parto não terem sido contempladas pelo DSM-5, e de ainda não haver um consenso, a maioria dos especialistas clínicos e de pesquisadores consideram que a PPD pode ocorrer a qualquer momento durante o primeiro ano após o término da gestação. (DENNIS; LETOURNEAU, 2007; GAVIN et al., 2005; LUSKIN; PUNDIAK; HABIB, 2007; MUNK-OLSEN et al., 2006; ROY-BYRNE et al., 2014; VIGUERA et al., 2011; WISNER; MOSES-KOLKO; SIT, 2010).

Neste trabalho será denominado de PPD, os quadros depressivos que se iniciam na gestação ou até aproximadamente seis meses no pós-parto.

1.2 Prevalência e o impacto do transtorno depressivo maior

O Transtorno depressivo maior também conhecido como depressão unipolar, é altamente prevalente acarretando grande morbimortalidade, incapacidade e grandes custos econômicos. (KESSLER; BROMET, 2013; KESSLER, 2012; KESSLER et al., 2010; WHITEFORD et al., 2013).

Segundo o “*National Comorbidity Survey Replication*” (NCS-R), estudo populacional americano desenvolvido entre 2001 e 2002, o MDD possui uma prevalência ao longo da vida de, em média, 16% na população geral (KESSLER et al., 2003).

Outro grande inquérito epidemiológico que avaliou 90 mil pessoas de 18 países, incluindo o Brasil, foi o “*World Mental Health Survey Initiative*” (WMHSI). A prevalência ao longo da vida e durante os últimos 12 meses foram respectivamente 14,6% e 5,5% em 10 países de alta renda, e de 11,1% e 5,5% em oito países de média e baixa renda (KESSLER et al., 2007).

Num estudo conduzido pela Organização Mundial de Saúde, “*World Health Survey*”, realizado com 245 mil participantes em 60 países, a prevalência de episódios depressivos nos últimos 12 meses foi de 3,2%, embora não tenham sido excluídos outros episódios devido a outros transtornos do humor (MOUSSAVI et al., 2007).

Na região metropolitana de São Paulo, a prevalência do MDD durante a vida foi de 11% (ANDRADE et al., 2012) a 18, 4%. (BROMET et al., 2011). Na população

brasileira a prevalência em 12 meses foi de 8%, e ao longo da vida de 17% (SILVA et al., 2014).

O relatório da Organização Mundial de Saúde de 2004 estima que 151 milhões de pessoas no mundo sejam acometidas por MDD (WHO, 2004), sendo a terceira causa de morbidade mundial entre todos os agravos e a primeira nas Américas (WHO, 2004). O MDD se relaciona com significativa redução de DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*, DALYS), ou seja, anos de vida saudáveis perdidos por morte prematura ou incapacidade) sendo que no ano de 2002 chegou a ser a quarta principal causa. Existem projeções de que por volta de 2020 seja a segunda, e no ano de 2030 a primeira. (KESSLER; BROMET, 2013; KESSLER et al., 2003). A MDD grave foi incluída pela Organização Mundial de Saúde dentre as doenças classificadas de alta gravidade, ao lado da tetraplegia e neoplasias em estágio terminal (WHO, 2004). Dentre todos os transtornos mentais, o MDD é o principal responsável por redução de DALYS (STEEL et al., 2014).

O sexo feminino é duas vezes mais acometido, com prevalência entre 10 a 25% ao longo da vida, sendo nos USA a primeira causa de internações não obstétricas na faixa etária de 15 a 44 anos. Para o sexo feminino, estima-se que em 2020 seja a primeira causa de carga de morbidade medida em DALYS, representando 5,7% de todas as condições (DENNIS; DOWSWELL, 2013).

Os achados do NCS-R e do WMHSI identificaram que após uma baixa prevalência no início da adolescência, ocorre um aumento linear até a meia idade, com um declínio posterior (EATON et al., 2008). Nas mulheres ocorre um aumento da prevalência durante o período gravídico-puerperal e na perimenopausa (BROMBERGER et al., 2011; DESAI; JANN, 2001; KESSLER et al., 2003; SILVERSTEIN et al., 2012).

Muito do prejuízo causado pelo MDD está relacionado à sua natureza crônica (ANGST, 1992; KUPFER, 1991). O quadro se torna pior ao se considerar a recorrência: cerca de 75% a 90% das pessoas com depressão terão múltiplos episódios (ANGST, 1992; KUPFER, 1991). Cada episódio é mais facilmente desencadeado que o anterior (RICHARDS, 2011), tendendo a tornarem-se mais frequentes, severos e resistentes ao tratamento com o decorrer do tempo (FAVA; PARK; SONINO, 2006; KENDLER, 2000). A presença de sintomas residuais (falta

da resposta, de remissão e/ou recuperação) em seguida a uma suposta melhora transitória aumenta o risco de recorrência do episódio depressivo (JUDD et al., 1998). O número e duração dos episódios prévios predizem recaídas (KELLER; BOLAND, 1998). Cerca de 15-30% dos pacientes, apesar de acompanhamento especializado e múltiplos ensaios com diferentes medicações, desenvolverão quadro crônico e não remitido (MUELLER et al., 1999). Múltiplos episódios depressivos ou uma MDD prolongada pode até mesmo relacionar-se com a perda de volume hipocampal (BREMNER et al., 2000; MCKINNON et al., 2009; SHELINE et al., 1999).

Ademais, a presença de depressão, mesmo a depressão menor, apresentou os seguintes impactos em outras condições médicas: (1) pacientes deprimidos buscam serviços de saúde três vezes mais do que os não deprimidos, aumentando a demanda de atendimento médico de forma geral; (2) piora a adesão ao tratamento médico de outras condições médicas; (3) piora o prognóstico em algumas doenças médicas, como diabetes, doenças cardiovasculares, insuficiência renal entre outras – cerca de 57 estudos investigaram mortalidade de pacientes com doenças médicas e depressão após 10 anos: 51% mostraram mortalidade aumentada em contraste com 23% que não demonstraram o mesmo (LETT et al., 2004; WULSIN; SINGAL, 2003); (4) acompanha a evolução de condições clínicas crônicas e prolongadas, piorando o seu desfecho (TRICK; WATKINS; DICKENS, 2014); (5) na prevalência dos agrupamentos de doenças crônicas em pessoas idosas, é condição comórbida mais presente (SINNIGE et al., 2013).

1.3 Depressão Periparto (PPD)

1.3.1 PPD: Aspectos Epidemiológicos e Clínicos

A prevalência de mulheres afetadas por transtornos de humor no período periparto varia de 0,5 a 57% (HALBREICH, 2010). Essa grande variação na prevalência dos transtornos entre os estudos pode estar relacionada à diferenças conceituais, diagnósticas, metodológicas, como por exemplo ocorrências de sintomas no período antenatal ou pós-natal, e em diferentes meses; uso de diferentes escalas ou sistemas diagnósticos empregados, além das variabilidades populacionais, sócio culturais (HALBREICH; KARKUN, 2006; HALBREICH, 2005; ZAYAS et al., 2002) e econômicas (PARSONS et al., 2012). No Brasil, os estudos em PPD mostraram uma variação entre 7,2% (CANTILINO et al., 2010) a 44,2% (HASSELMANN; WERNECK; SILVA, 2008).

Em uma revisão sistemática que avaliou 30 estudos de incidência e prevalência da depressão gestacional, a prevalência pontual considerando a depressão maior e menor na gestação variou entre 8,5 a 11%. Considerando apenas o MDE, a prevalência variou entre 3,1 a 4% em diferentes momentos da gestação. Com relação à incidência, 14,5% das gestantes desenvolveram um novo episódio depressivo (maior e menor) durante a gestação. Os sintomas depressivos antenatais acometeram 18,5% das gestantes. (GAVIN et al., 2005). Em outra revisão sistemática que avaliou 21 estudos de sintomas depressivos na gestação, foram identificadas prevalências de 7,4%, 12,8% e 12% no primeiro, segundo e terceiro trimestre (BENNETT et al., 2004). A prevalência de depressão maior e menor variou entre 6,5% a 12,9%, e a de depressão maior isoladamente foi de 1% a 5,9%, em diferentes momentos da gestação e em até um ano de puerpério (GAVIN et al., 2005). Os sintomas depressivos acometeram 19,2% das puérperas. (GAVIN et al., 2005; HALBREICH, 2005; MANN; GILBODY; ADAMSON, 2010; ROY-BYRNE et al., 2014). Outras revisões e estudos prospectivos apontam que a prevalência da PPD varia de 8% a 15% (BANTI et al., 2011; MILGROM et al., 2008; PEARSON et al., 2013; ROY-BYRNE et al., 2014; WISNER; CHAMBERS; SIT, 2006).

O DSM-5 aponta que, 50% dos MDE identificados no pós-parto começam na gestação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Um estudo americano

evidenciou que 33% dos quadros de PPD se iniciam na gestação, sendo que 27% ocorrem num período muito precoce da mesma (WISNER et al., 2013). Adicionalmente os sintomas depressivos são mais comuns na gestação do que no pós-parto (HERON et al., 2004). Embora a PPD seja caracterizada por um quadro MDE, sintomas ansiosos estão mais frequentemente associados, e até mesmo, quando isoladamente presentes também aumentam o risco para a PPD (AUSTIN; TULLY; PARKER, 2007; CORREIA; LINHARES, 2007) ,e de prejuízos para o recém-nascido (GLOVER, 2014; SOLBERG et al., 2011). Inclusive, os transtornos de ansiedade generalizada, do pânico (HOWARD et al., 2014; O'HARA; WISNER, 2014) e o obsessivo compulsivo podem ser comórbidos à PPD (GOODMAN; CHENAUSSKY; FREEMAN, 2014; GUGLIELMI et al., 2014; HOUSE et al., 2015; MCGUINNESS; BLISSETT; JONES, 2011). As mulheres com PPD se recuperam em poucos meses, mas cerca de 30% dos casos se prolongam para além do primeiro ano pós-parto (GOODMAN, 2004). Também há um risco de recaída de 40%, seja no período pós-parto subsequente ou mesmo fora do ciclo gravídico puerperal (COOPER; MURRAY, 1995; WISNER et al., 2004).

Discute-se a possibilidade de muitos casos de PPD se iniciarem ainda no período gestacional e continuarem no pós-parto, quando então seriam diagnosticados, o que se deve a uma confluência de fatores. Sabidamente, muitos quadros se instalam de maneira insidiosa com precipitantes ambientais e psicossociais não identificados claramente na gestação. Pode haver uma sobreposição de queixas somáticas e labilidade emocional próprias da gestação, com sintomas depressivos de início insidioso, dificultando a identificação da PPD. Também, há um mito difundido entre a população, e até mesmo entre os profissionais de saúde, de que a gestação ou o puerpério exerceriam um efeito protetor para transtornos mentais e comportamentais. Adicionalmente, o foco de atenção e cuidado médico se concentra mais costumeiramente no bem estar materno fetal, pouco valorizando os quadros psíquicos e comportamentais. (HOWARD et al., 2014; O'HARA; WISNER, 2014; STUART-PARRIGON; STUART, 2014). Ademais, o Brasil carece de políticas públicas voltadas para a PPD, diferentemente de alguns países desenvolvidos (ROWAN; DUCKETT; WANG, 2015).

Todos estes fatores podem colaborar para a não identificação dos sintomas depressivos com início na gestação, mas que continuam ou evoluem no puerpério,

quando as demandas aumentam para a puérpera, ainda mais vulnerável pelas alterações hormonais ocorridas no pós-parto imediato (STUART-PARRIGON; STUART, 2014). Então, os sintomas se tornam mais proeminentes, e são identificados erroneamente como de início no pós-parto (HOWARD et al., 2014; SULZBACH et al., 2013).

Uma coorte prospectiva de 20 anos avaliando a gestação na adolescência e em mulheres adultas jovens, identificou que sintomas depressivos perinatais são em sua maioria precedidos por problemas de saúde mental antes da gestação, até mesmo sugerindo que a janela para a prevenção da PPD deveria ocorrer no período anterior à gestação (PATTON et al., 2015). Mesmo quando os episódios depressivos se iniciam no puerpério, muitas vezes a época do início não é clara, visto que se sobrepõem à alterações e queixas que frequentemente também ocorrem neste período, como fadiga, dificuldade de sono, redução da libido, entre outros, e podem se confundir com os de um episódio depressivo (BOWEN; MUHAJARINE, 2006).

A PPD deve ser distinguida da disforia puerperal (ou “*baby blues*” ou “*blues puerperal*”). O quadro consiste de sintomas transitórios de humor como tristeza, crises de choro, labilidade emocional, além de insônia, alteração de concentração, sintomas de ansiedade e irritabilidade (PASCHETTA et al., 2014). Estes sintomas são mais brandos, e não implicam em prejuízo funcional ou sofrimento significativo e não exigem tratamento. Surgem logo após o parto, atingindo um pico entre o 3º e 5º dia, diminuindo em duas semanas (BUTTNER; O’HARA; WATSON, 2012). No entanto, a sua ocorrência aumenta o risco de PPD. (O’HARA et al., 1991). Os seguintes fatores de risco estão associados à disforia puerperal: comprometimento psicossocial; estressores com relação aos cuidados com a criança; história de sintomas depressivos na gestação; história de mudanças de humor no período pré-menstrual ou com o uso de contraceptivos hormonais; sintomas depressivos em gestação prévia e história familiar de MDD (BLOCH et al., 2005; O’HARA et al., 1991; ROY-BYRNE et al., 2014).

Outra diferenciação pertinente, é quanto a um quadro psicótico envolvendo alucinações, delírios e/ou desorganização do comportamento e/ou do pensamento, que pode ocorrer a partir de um transtorno humor (bipolar ou depressivo) ou transtorno psicótico (como a esquizofrenia) já previamente instalado, que se agudiza no pós-parto ou que surge pela primeira vez neste período, exigindo um diagnóstico

diferencial (JONES et al., 2014; O'HARA; WISNER, 2014; PASCHETTA et al., 2014). Frequentemente, o diagnóstico nosológico do quadro psicótico não é claro, sendo designado como uma "psicose puerperal". Este termo não é uma entidade clínica separada no DSM-5 ou CID-10, mas seu uso ficou consagrado na prática clínica. (JONES et al., 2014).

As psicoses puerperais possuem prevalência de 0,1 a 0,5%, caracterizando-se pela presença de sintomas psicóticos associados ou não aos sintomas de humor (SIT; ROTHSCCHILD; WISNER, 2006); podem ser mais comuns em primíparas, e representa um risco elevado para as mulheres que já apresentaram algum episódio de humor prévio (depressivo ou maníaco) no período puerperal, ou antecedente de transtorno depressivo ou bipolar (particularmente o transtorno bipolar tipo I), e antecedentes familiares de transtorno bipolar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; SIT; ROTHSCCHILD; WISNER, 2006). Assim, embora um MDE possa surgir ou evoluir com características psicóticas periparto, a psicose puerperal pode ser mais frequentemente um indicativo de um transtorno bipolar, tendo ainda que se descartar um transtorno psicótico como os do espectro da esquizofrenia, sendo que em mais de 50% dos casos, nenhum antecedente prévio é identificado (JONES et al., 2014). Após um quadro de MDE no periparto com características psicóticas há um risco de recorrência em cada parto subsequente entre 30 a 50% (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de PPD. Estressores de vida em geral e fatores psicossociais, tais como baixo suporte social, precariedade socioeconômica, ausência de relacionamento marital (LANCASTER et al., 2010a), gestação não planejada e/ou indesejada (KOLEVA et al., 2011), estressores com o parceiro, sobretudo envolvendo violência doméstica (RODRÍGUEZ et al., 2010), e história de natimorto ou aborto (KOLEVA et al., 2011). Pesquisas sugerem associação entre sintomas moderado a graves do transtorno disfórico pré-menstrual (*Premenstrual Dysphoric Disorder*, PMDD) com a depressão que se inicia no pós-parto, embora não se tenha encontrado a associação com depressão que se inicia na gestação. Também em países de média ou baixa renda há uma maior prevalência de PPD comparativamente países alta renda (PARSONS et al., 2012). A história prévia de um quadro de MDD fora do ciclo gravídico puerperal, de um antecedente de PPD e de disforia puerperal são considerados

importantes fatores de risco (AAN HET ROT et al., 2012; BLACKMORE et al., 2013; VIGUERA et al., 2011; VLIEGEN; CASALIN; LUYTEN, 2014). Outros fatores de risco são associados à PPD: mulher jovem; imigrante (DENNIS; DOWSWELL, 2013); desempregada, ou que o chefe da família esteja sem emprego (WARNER et al., 1996); que não amamenta (MISRI; SINCLAIR; KUAN, 1997; SUPLEE et al., ; WARNER et al., 1996; YONKERS et al., 2001); estressores relacionados aos cuidados com o recém-nascido (BECK, 2001; RADESKY et al., 2013; STOWE; NEMEROFF, 1995); traços de personalidade como neuroticismo ou introversão (VERKERK et al., 2005); história de abuso físico e sexual (DENNIS; DOWSWELL, 2013)

A PPD causa prejuízos e sofrimentos para a mãe, seu filho e família (PEARLSTEIN, 2008; RAPOSA et al., 2014; SPOTTS et al., 2004; STEIN et al., 2014). Se uma PPD grave não é detectada, sobretudo nos casos que evoluem com psicose, pode ocorrer infanticídio/neonaticídio, aborto induzido, psicose puerperal ou suicídio (LINDAHL; PEARSON; COLPE, 2005; OATES, 2003; WISNER et al., 2013).

Em uma metanálise, a PPD esteve associada à parto prematuro e redução da amamentação, mas diferentemente de outros estudos não guardou relação com o baixo peso ao nascer, escores de Apgar no 1º e 5º minuto, admissões na UTI neonatal ou pré-eclâmpsia (GRIGORIADIS et al., 2013). Sintomas ansiosos e depressivos também estiveram relacionados à menor circunferência craniana, piora nutricional, a cuidados perinatais deficientes, maiores riscos de lesões pela mãe por desorganização, impulsividade ou agressividade e uso de substância (COHEN et al., 2010). Também foram reportados atraso no desenvolvimento emocional, cognitivo e da linguagem, e crianças e adolescentes com maior incidência de transtornos psiquiátricos (GLOVER, 2014; KINGSTON; TOUGH; WHITFIELD, 2012; WEISSMAN et al., 2006). Isto levaria à um ciclo vicioso que aumenta a probabilidade de doença mental, emocional e problemas familiares vivenciados também pela criança, e futuras famílias com casos de PPD (PLANT et al., 2013; SULZBACH et al., 2013).

Outro aspecto pouco mencionado, mas que estende sofrimento da PPD para toda a família, seria a “depressão periparto paterna” (AREIAS et al., 1996; MADSEN; JUHL, 2007; MUNK-OLSEN et al., 2006; SCHUMACHER; ZUBARAN; WHITE, 2008).

Cerca de 5 a 24 % dos pais desenvolvem sintomas depressivos no pós-natal precoce. Se ocorre um quadro de PPD, existe um risco de 40-50 % de que o pai também apresente MDD, sendo que outros fatores de risco seriam desemprego, idade mais jovem, imigração, conflitos conjugais e história psiquiátrica paterna (MISRI et al., 2000; NGAI; NGU, 2015). Além de um representar um outro sofrimento para a família, interfere com o desenvolvimento da criança (RAMCHANDANI et al., 2005), e traz impacto econômico (EDOKA; PETROU; RAMCHANDANI, 2011). Isto justificaria não apenas intervenções psicossociais para a mãe, mas também para seu esposo e família (DENNIS; CREEDY, 2013; DENNIS, 2014).

1.3.2 PPD: Aspectos Hormonais da fisiopatologia

As mulheres são duas vezes mais acometidas por quadros de MDD do que os homens (DENNIS; DOWSWELL, 2013; KESSLER, 2003; KESSLER et al., 2003). Geralmente os MDE e a MDD são mais frequentes no período reprodutivo da mulher. (DEECHER et al., 2008; DENNIS; CREEDY, 2013; KESSLER, 2003), sugerindo um envolvimento dos hormônios femininos (BORROW; CAMERON, 2014; DEECHER et al., 2008).

Os sintomas depressivos e ansiosos podem se intensificar, sobretudo quando ocorrem flutuações hormonais: na fase folicular (DE RONCHI et al., 2005; MAN et al., 1999), na PMDD (*Premenstrual Disforic Disorder*, PMDD) (DEVALL et al., 2015), na gestação (LANCASTER et al., 2010b; MARCUS, 2009), no puerpério (SKALKIDOU et al., 2012), e na perimenopausa (FREEMAN et al., 2004, 2006, 2014).

Uma complexa interação entre fatores hormonais, genéticos e ambientais parecem estar envolvidos na fisiopatologia da PPD (SCHILLER; MELTZER-BRODY; RUBINOW, 2015; SKALKIDOU et al., 2012). São relatadas predisposições genéticas (COUTO et al., 2015; FIGUEIREDO et al., 2015), história familiar de MDD (INGLIS et al., 2014), alterações imunológicas (CORWIN; PAJER, 2008), humorais (BERGA; NAFTOLIN, 2012a; SCHILLER; MELTZER-BRODY; RUBINOW, 2014; WORKMAN; BARHA; GALEA, 2012), substratos neuronais (MOSES-KOLKO et al., 2014) e

fatores de risco ambientais (HOWARD et al., 2014).

Este quadro multifatorial engloba modificações dos hormônios esteroides, da função tireoidiana, do eixo HPA, dos hormônios lactogênicos (prolactina e ocitocina), do sistema imunológico, e da expressão genética podendo contribuir para a disfunção afetiva em fenótipos vulneráveis (SCHILLER; MELTZER-BRODY; RUBINOW, 2015). Examinaremos alguns aspectos dos hormônios gonadais e do eixo HPA.

Os estrógenos exercem um efeito terapêutico e protetor com relação ao MDD, quando seus níveis fisiológicos são estáveis. No entanto, quando esses níveis sofrem oscilações ou quedas bruscas aumentam o risco para MDD (BERGA; NAFTOLIN, 2012; LOKUGE et al., 2010)

No ciclo gravídico puerperal há um aumento significativo dos hormônios gonadais no fim da gestação. O estrógeno aumenta em cerca de 50 vezes e a progesterona em torno 10 vezes em relação aos níveis foliculares. No pós-parto imediato, os níveis destes hormônios e seus metabólitos declinam abruptamente, de forma que essas mudanças drásticas podem predispor à quadros de PPD em mulheres vulneráveis (ANCELIN; SCALI; RITCHIE, 2007; BLOCH; DALY; RUBINOW, 2003; BLOCH et al., 2000; BORROW; CAMERON, 2014; KAMMERER; TAYLOR; GLOVER, 2006).

Também o hormônio liberador de corticotropina (*Releasing Hormone Corticotrophin*, CRH), liberado no hipotálamo, passa a ser produzido pela placenta e liberado na corrente sanguínea conforme a gestação evolui, aumentando em até cerca 10 vezes em relação aos seus níveis basais (FRIM et al., 1988; KALANTARIDOU et al., 2003; THOMSON, 2013). Assim, tanto os níveis de ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH) quanto do cortisol e de sua proteína de ligação aumentam durante a gestação, e o eixo HPA acaba sendo suprimido. Há relato de que os níveis de cortisol ao fim da gestação se assemelham aos da síndrome de Cushing (MAGIAKOU et al., 1997). Imediatamente no pós-parto, ocorre uma queda dos níveis de cortisol, tal como ocorre mediante a suspensão da administração de corticoesteróides exógenos, e isto pode se prolongar por semanas (CORWIN; PAJER, 2008) (Figura 1). Os níveis de cortisol, que também participam da reação do estresse, estão implicados em mudanças no CNS, na neurogênese hipocampal, disfunção cognitiva, regulação do afeto, da ansiedade e recentemente assumem papel crescente na compreensão do MDD (BURKE et al., 2005; BÜTTNER et al.,

2015; DE REZENDE et al., 2015; FRODL; O'KEANE, 2013; GRAEFF; JUNIOR, 2010; HASLER et al., 2004; JOËLS; BARAM, 2009; JURUENA et al., 2009).

Figura 1 – Alterações hormonais na gestação e puerpério possivelmente envolvidas na fisiopatologia da PPD e o período de vulnerabilidade para sua instalação. Os gráficos descrevem alterações hormonais na gestação e puerpério, e o período puerperal de vulnerabilidade para a instalação da PPD. CRH: hormônio liberador de corticotrofina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. A região em azul representa o pós-parto imediato, e a região em rosa, o período de vulnerabilidade para a instalação da PPD. Adaptado de (CHROUSOS, 1998)

São inúmeros os estudos em animais demonstrando a ação do ambiente hormonal no CNS. Estudos em mamíferos demonstram que, nos últimos meses da gestação há um aumento da densidade dendrítica nas áreas CA1 hipocâmpais (KINSLEY; LAMBERT, 2006), associados com altos níveis de progesterona e estrógenos deste período, assim como com a amamentação no pós-parto (KINSLEY; LAMBERT,

2006). A amamentação colabora para a manutenção desta densidade dendrítica até o puerpério tardio (LEUNER; GLASPER; GOULD, 2010), desde que a amamentação não seja interrompida (BRUMMELTE; PAWLUSKI; GALEA, 2006). As alterações na neuroplasticidade são importantes para a determinação do comportamento materno (PAWLUSKI; LAMBERT; KINSLEY, 2015).

As alterações hormonais orquestram o parto, a amamentação, o reconhecimento da prole, os cuidados maternos, a agressividade para a proteção da prole, e também interferem nos processos cognitivos e de memória, cumprindo uma função adaptativa (PAWLUSKI; LAMBERT; KINSLEY, 2015; WORKMAN; BARHA; GALEA, 2012). Mas os efeitos de estressores prolongados ou repetitivos podem afetar a neuroplasticidade e os processos cognitivos e emocionais em mamíferos (PAWLUSKI; LAMBERT; KINSLEY, 2015).

Em modelos comportamentais que avaliam a ansiedade e o medo em ratas ovariectomizadas, comparou-se à administração de estrógenos, de estrógenos associados à progestágenos, e placebo. Foi demonstrado que o estrógeno diminuiu a ansiedade e o medo comparado aos dois outros grupos. Nas ratas que receberam os dois hormônios não diferiram do controle, sugerindo que o estrógeno neutraliza os efeitos da progesterona (HIROI; NEUMAIER, 2006). Em ratas ovariectomizadas, foi avaliada a expressão do RNAm no núcleo dorsal da rafe da enzima triptofano hidroxilase, envolvida na síntese de serotonina. Quando elas eram submetidas ao estrogênio, aumentava-se a expressão desta enzima (HIROI; MCDEVITT; NEUMAIER, 2006). Em um outro modelo comportamental de depressão, a imobilidade no nado forçado, verificou-se que em roedores há variação conforme o ciclo estral. Assim, na fase proestrus (com maiores níveis de estrógeno e queda de progesterona) a imobilidade seria menor do que na fases metaestrus e diestrus (baixo nível de estrógeno) (CONTRERAS et al., 2000). Da outra forma, ratas na fase proestrus tem menores níveis de ansiedade e isto deve ser influenciado pelos maiores níveis de estrógeno. (MARCONDES et al., 2001). Em ratas ovariectomizadas depois de 21 dias, a falta do estrógeno também esteve associada ao aumento de ansiedade no modelo comportamental de cruz elevada, e uma modificação da expressão das subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ - e $\alpha 4$ dos receptores GABA_A (DAENDEE; THONGSONG; KALANDAKANOND-THONGSONG, 2013).

Na gestação de roedores, os comportamentos depressivos diminuem (MOLINA-HERNÁNDEZ; TÉLLEZ-ALCÁNTARA, 2001) e paracem aumentar com a queda súbita dos hormônios no pós-parto (SUDA et al., 2008). A administração de corticosteróide em ratos “*Sprague–Dawley*” está associada à alterações da neurogênese hipocampal e comportamentos depressivos (BRUMMELTE; PAWLUSKI; GALEA, 2006). Estes modelos são similares ao que ocorre no ambiente hormonal da PPD e a administração de estrógeno parece melhora-los (GALEA; WIDE; BARR, 2001).

Estudos em humanos relatam associação entre MDD e o uso de contraceptivos hormonais de progestágenos isoladamente, como por exemplo o acetato de medroxiprogesterona (CIVIC et al., 2000; GUPTA et al., 2001; WESTHOFF; WIELAND; TIEZZI, 1995). O acetato de medroxiprogesterona possui um efeito sobre receptores mineralocorticoides e glicocorticoides (SCHINDLER et al., 2003). No entanto, existem alguns estudos indicando que efeitos deletérios na saúde mental da mulher com a contracepção hormonal fora do puerpério ocorre em poucos casos (TOFFOL et al., 2011), e também que a medroxiprogesterona no pós-parto imediato está associada com PPD numa parcela pequena das puérperas (TSAI; SCHAFFIR, 2010). Em mulheres com síndrome do ovário policístico, os níveis elevados de 17-OH-progesterona foram significativamente maiores no grupo MDD comparado ao grupo sem MDD (ANNAGÜR et al., 2013). Ademais, a progesterona e pregnanolona (3 α ,5 β -tetrahidroprogesterona) possuem um metabólito esteróide neuroativo, a allopregnanolona (3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona) (VAN WINGEN et al., 2007). A allopregnanolona é um modulador positivo nos receptores GABA_A (*Subunit A of Gamma Aminobutyric Acid Receptor*, GABA_A) com implicações sobre a neurotransmissão gabaérgica, além de alterar o ciclo do glutamato-glutamina e GABA, e assim, também afetar a neurotransmissão glutamatérgica. (AMIN et al., 2006; ANDRÉEN et al., 2009; BAK; SCHOUSBOE; WAAGEPETERSEN, 2006; DOU et al., 2013; PRESS, 2015). Desta forma, a allopregnanolona parece estar associada tanto ao PMDD quanto ao MDD (BÄCKSTRÖM et al., 2011, 2014; DEVALL et al., 2015; N-WIHLBÄCK; SUNDSTRÖM-POROMAA; BÄCKSTRÖM, 2006). Adicionalmente, o aumento da progesterona na fase lútea do ciclo reprodutivo feminino parece estar relacionado ao PMDD (ANDRÉEN et al., 2009; BÄCKSTRÖM et al., 2014b; N-WIHLBÄCK; SUNDSTRÖM-POROMAA; BÄCKSTRÖM, 2006;

STUDD; PANAY, 2004; STUDD, 2011; VAN WINGEN et al., 2007). Outro estudo utilizando MRS identificou menores razões de GABA/Cr e maiores razões de Glx/Cr no ACG e córtex medial pré-frontal (mPFC) de mulheres com PMDD (LIU et al., 2015).

O estrógeno parece afetar vários aspectos das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas, tais como alteração na síntese de monoaminas, modificação nas vias de eliminação e recaptura da serotonina (5-HT) e noradrenalina (NE), além de um efeito direto em subtipos de receptores. (DEECHER et al., 2008; LOKUGE et al., 2010). Um exemplo, são os receptores estrogênicos do tipo β (ER β) abundantemente expressos no núcleo serotoninérgico dorsal da rafe (NOMURA et al., 2005). O estrógeno tanto altera o sistema serotoninérgico/noradrenérgico quanto aumenta fatores neurotróficos cerebrais, como o fator neurotrófico cerebral (*Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF*), e isto parece influenciar os transtornos afetivos ao longo do ciclo reprodutivo da mulher (BORROW; CAMERON, 2014). Embora ocorram controvérsias, discute-se se o estrógeno iniciado mais precocemente na terapia de reposição hormonal têm algum efeito protetor em mulheres com vulnerabilidade para demência de Alzheimer (MAHMUTYAZICIOĞLU et al., 2014).

Mas, além disto, também existem receptores estrogênicos, de progestagênicos e seus derivados, distribuídos difusamente em diferentes áreas do CNS, influenciando a neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica e glutamatérgica (BARTH; VILLRINGER; SACHER, 2015).

Esteróides gonadais e sintomas depressivos também foram avaliados em mulheres submetidas à hiperestimulação ovariana controlada em ciclos de fertilização “*in vitro*”, sendo sugerido que a queda brusca de estrógenos após este tratamento estaria relacionada com o MDD (BLOCH et al., 2011).

Uma metanálise sobre intervenção hormonal na prevenção e tratamento da PPD, comparados com placebo ou com cuidados rotineiros, evidenciou que o uso de progestágenos sintéticos, tal como o enantato de noretisterona, devem ser utilizados com cautela por aumentarem a ocorrência de PPD, enquanto que estrógenos poderiam apresentar efeito discreto na PPD severa (DENNIS; ROSS; HERXHEIMER, 2008).

O estudo da PPD pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia do MDD, visto que ocorre em apenas um sexo, em um dado momento da vida, o qual pode ser previsto (FIGUEIREDO et al., 2015; WHIFFEN, 1991).

1.4 Estruturas neurais envolvidas com o processamento emocional

Em 1877, Broca utilizou o termo “grande lobo límbico” para se referir à circuitaria neural envolvida com os processos afetivos. Posteriormente, o “lobo límbico” e as estruturas subcorticais relacionadas a ele foram designadas como “sistema límbico”. O Circuito de Papez, descrito em 1937, pretendia explicar as intercomunicações existentes no sistema límbico, comunicando o hipocampo-tálamo-cingulado-hipocampal, e constituídas por um feixe de substância branca sob o giro do cíngulo (DALGLEISH, 2004). Com o avanço nas neurociências, novas estruturas foram implicadas no processo de formação das emoções (OCHSNER; GROSS, 2005, 2008; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a, 2003b; RIVE et al., 2013).

Existem dois sistemas cerebrais envolvidos neste processo, o sistema afetivo ventral (*Ventral Affective System*, VAS) e o sistema afetivo dorsal (*Dorsal Affective System*, DAS). O VAS e o DAS são constituídos de estruturas cerebrais interconectadas e com diferentes funções (BARRETT et al., 2007; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a, 2003b; RIVE et al., 2013). O VAS é composto pela amígdala (Amy), a ínsula (Ins), correspondente à BA 13 (*Brodmann's Area*, BA), o estriado ventral (VeS), tálamo (Th), porções ventrais do giro do cíngulo anterior (vACG) como área pré-genua do giro do cíngulo anterior (pgACG, BA 24a e BA 33), e a região subgenua do giro do cíngulo anterior (subACG, BA 25), córtex pré-frontal ventrolateral (vlPFC, BA 44, 45, 46 e porção lateral da área 9, que se projeta para o giro frontal médio), córtex órbito frontal (OFC, BA 47 e 12, porções laterais do BA 11 e BA 13), córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC, BA 11 e 13 e porção ventral de BA 10 e o BA 14). Este sistema ventral é responsável pela identificação do significado emocional do estímulo, pela geração do estado afetivo, e pela resposta autonômica ao mesmo (BARRETT et al., 2007; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a, 2003b; RIVE et al., 2013).

DAS por sua vez, engloba o hipocampo (Hipp.) e região dorsal do giro do cíngulo anterior (dACG, porções do BA 24b, 24c e 32), córtex pré-frontal dorsolateral

(dIPFC, BA 46) e córtex pré-frontal mediodorsal (mdPFC, porção mesial da BA 9). O DAS encontra-se envolvido com a integração da cognição e a emoção, além do controle cognitivo dos estados afetivos. Há uma influência recíproca, em que o estado afetivo pode modular funções executivas, como por exemplo, atenção seletiva e planejamento. E também, as funções cognitivas modulam o afeto e o humor. (BARRETT et al., 2007; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a, 2003b; RIVE et al., 2013).

Neste estudo utilizaremos a seguinte divisão do giro do cíngulo: o dACG corresponde á BA 24 b e 24c. O ACG ventral (vACG) é dividido em pré-genua (BA 24 a) e subgenua (BA 25). Deve-se ressaltar que há uma inconsistência na terminologia do ACG ventral. Alguns estudos utilizam o termo ACG ventral e subgenua consistentemente para referir-se a BA 25 e às partes ventrais das áreas BA 24 e 32 (HAMANI et al., 2010; MAYBERG, 2009; PHILLIPS et al., 2003a). Mas em alguns trabalhos (PRICE; DREVETS, 2012), o ACG ventral é subdividido em regiões anterior (rostral) e posterior (subgenua). Da mesma forma, o termo ventromedial PFC (vmPFC) se refere à BA 10 mais frontal, mas este termo é usado às vezes para denotar uma área maior, incluindo o ACG ventral, e constituindo uma "rede pré-frontal medial" (PRICE; DREVETS, 2010, 2012). Essas inconsistências refletem a resolução limitada de muitos estudos de neuroimagem (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013) (figura 2).

Figura 2 – Subdivisões do giro do cíngulo anterior e as áreas de Brodmann correspondentes. Giro do cíngulo anterior (ACG) é dividido em: região ventral do giro do cíngulo anterior (vACG), ilustrado pela letra V e correspondente às BA 24a (em rosa) e BA 25 (em verde); e região dorsal do giro do cíngulo anterior (dACG), ilustrado pela letra D, e correspondente as porções BA 24b e 24c e BA 32 (representado em azul). Por sua vez, a vACG é subdividida no giro do cíngulo subgenual (BA 25, em verde), e pré-genual (BA porção 24a, em rosa). A imagem foi construída pelo autor à partir de uma segmentação com freesurfer software e reconstrução com 3 D slicer software de uma imagem de uma participante saudável deste estudo, obtida no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

O modelo de Ochsner e Gross (2005,2008) sugere que as representações neurais do estado afetivo de uma informação sensorial e seu impacto somatovisceral, ocorrem em direção de: uma codificação de um estímulo emocionalmente “carregado” para formar uma percepção (regulação denominada de “*bottom-up*”); a um alto nível de interpretação cognitiva da emoção (regulação designada de “*top-down*”), e que estejam relacionadas à funcionalidade de dois circuitos do VAS:

1. Conexões entre o complexo basolateral da Amy e porções centrais e laterais da OFC e Ins anterior. O complexo basolateral da Amy modula o valor de um estímulo, que pode ser modificado com experiências prévias, além de atribuir a predição emocional do valor de um estímulo. A conexão das porções do OFC com o complexo basolateral da Amy é necessária para uma representação valorativa do estímulo, de uma forma flexível, experiencial, e dependente de um dado contexto ambiental, além de participar da geração de uma resposta fundamentada na predição que a Amy faz do estímulo. A Ins anterior está envolvida na representação de estímulos interoceptivos. Assim, estas conexões permitem uma integração das informações sensoriais e uma representação do valor do estímulo com um impacto na homeostase corporal;
2. Conexões entre o vmPFC, sbACG e Amy modulam as respostas autonômicas, viscerais e comportamentais baseadas no aspecto valorativo do estímulo emocional. Também, o vmPFC, OFC, o núcleo central e o complexo basolateral da Amy possuem projeções para o VeS, incluindo o núcleo accumbens (NAcc). O VeS está envolvido na orquestração do controle motor e do comportamento motivacional. Além disto, o sistema dopaminérgico relacionado ao NAcc relaciona-se com a gratificação e recompensa. Já o controle e a regulação do estado afetivo dependem de um alto nível de interpretação cognitiva da emoção (regulação “*top-down*”), envolvendo estruturas do DAS: uma rede de conexões corticais pré-frontais, tais como o dlPFC, mdPFC e o dlACG, bilateralmente. Haveria uma comunicação recíproca das redes envolvidas no processamento “*bottom up*” com as do “*top down*” (BARRETT et al., 2007; MCRAE et al., 2010; OCHSNER; GROSS, 2005, 2008; PHILLIPS; LADOUCEUR; DREVETS, 2008).

Também, a regulação do estado afetivo é dividida categoricamente em voluntária (explícita) e automática (implícita), ocorrendo de forma paralela e/ou seriada em

subprocessos. Estes envolvem um controle comportamental, atencional e cognitivo, cada um deles, se subdividindo em automático e voluntário, na regulação do humor (BARRETT et al., 2007). A importância da diferenciação da regulação voluntária e automática adquire relevância na infância e adolescência, no desenvolvimento atípico, entre outras situações, em que a incapacidade de regular emoções e os problemas comportamentais ocorrem frequentemente sem discernimento, insight ou consciência subjetiva. Estas subdivisões também são utilizadas em tarefas e em paradigmas nos estudos de neuroimagem funcional (MCRAE et al., 2012). A regulação voluntária envolve regiões bilaterais do dlPFC, mdPFC e dACG. A atividade destas regiões é mediada pelo vmPFC, OFC que se conectam com regiões subcorticais relacionadas com o processamento emocional inicial. A regulação automática envolve as regiões bilaterais do sbACG, OFC, dmPFC, porção média da região dorsal do ACG, e o ACG rostral esquerdo, além do Hipp e região parahipocampal (BARRETT et al., 2007; MCRAE et al., 2010; OCHSNER; GROSS, 2005, 2008; PHILLIPS; LADOUCEUR; DREVETS, 2008).

1.5 Neurobiologia da Depressão

Na fisiopatologia do MDD, algumas estruturas dos sistemas neurais envolvidos no processamento emocional estariam mais ativas do que outras, de modo que o VAS estaria hiperativo e o DAS hipoativo, representado na figura 3. Assim, pelo VAS hiperativo, ocorreria um aumento da identificação de estímulos como emocionalmente significativos, principalmente dos negativos, aumento da auto-observação e exacerbação das reações emocionais e hiperativação do sistema nervoso autônomo. A hipoativação dos circuitos dorsais, por sua vez, está relacionada à anedonia, ao déficit de concentração, de memória, do controle de afetos e de comportamentos relacionados. A predominância do VAS sobre o DAS estaria relacionada com a produção de diversos sintomas depressivos, e da predominância do pensamento e humor negativos (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; DREVETS; SAVITZ; TRIMBLE, 2008; DREVETS, 2000, 2004; MURPHY; NIMMO-SMITH; LAWRENCE, 2003; MURRAY; WISE; DREVETS, 2011; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a; PRICE; DREVETS, 2012)

Figura 3 - Regiões envolvidas na identificação de um estímulo, no processamento e regulação do estado afetivo. Após um estímulo ser apresentado, ocorre uma avaliação. O VAS é responsável pela identificação do significado emocional do estímulo, a geração do estado afetivo, e pela resposta autonômica ao estímulo. O DAS encontra-se envolvido com a integração da cognição e emoção, assim como na regulação do estado afetivo. No MDD, o VAS estaria hiperativo predominando sobre o DAS hipoativo, o que estaria representado embaixo da figura por uma balança, com algumas estruturas que estariam hiperativas (numa esfera maior) no VAS como vmPFC, o vIPFC e Amy, e outras hipoativas (numa esfera menor) no DAS como o dlPFC. Após o tratamento, o quadro se reverteria. VAS: sistema afetivo ventral; DAS: sistema afetivo dorsal; Amy: amígdala; Ins: insula; Th: tálamo; VeS: estriado ventral; vIPFC: córtex pré-frontal ventrolateral; vmPFC: córtex pré-frontal; OFC: córtex órbito frontal; ACG: giro do cíngulo anterior; dlPFC: córtex pré-frontal dorsolateral; dmPFC: córtex pré-frontal dorsomedial; dACG: porção dorsal do giro do cíngulo anterior; Hipp: hipocampo.

Além disto, no paradigma dos subprocessos de controle comportamental, atencional e cognitivo, automático e voluntário, envolveria estruturas pertencentes ao DAS e ao VAS em sistemas neurais que estariam também disfuncionais na MDD : (1) desregulação da geração do afeto, relacionado com a Amy, o VeS e a área tegmentar ventral; envolvendo também sistema de recompensa; (2) o processamento, principalmente o automático ou implícito das emoções, relacionado com conexões do mPFC, OFC e o ACG, que estaria hiperativo; (3) regulação, sobretudo cognitiva, da emoção, desempenhada pelos sistemas corticais pré-frontais ventrais, isto é, pelo vIPFC e dlPFC, que estaria hipoativa (FITZGERALD et

al., 2008; KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012). Neste modelo, enquanto o ACG e o córtex pré-frontal medial (mPFC) estão relacionados com a regulação automática ou implícita da emoção e estariam hiperativos, o dlPFC e o vlPFC estão envolvidos no controle cognitivo e regulação voluntária da emoção, além de incorporar sistema cerebral de recompensa envolvido na motivação e busca por gratificações (figura 3). As alterações destes sistemas seriam revertidas após o tratamento. (BARRETT et al., 2007; KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; MCRAE et al., 2012; OCHSNER; GROSS, 2005, 2008).

Segundo Murrough et. al. (2011), no MDD algumas regiões corticais envolvidas no controle cognitivo estariam deficientes e/ou hipofuncionais, causando prejuízos na atenção, concentração, memória, funções executivas, assim como na própria regulação cognitiva das vias do processamento emocional. De outra forma, ocorreria uma hiperatividade e hiperresponsividade de outras regiões corticais envolvidas na geração do estado afetivo, gerando um aumento da avaliação negativa da emoção, da ansiedade e medo (figura 4). Estudos de neuroimagem corroboram estas hipóteses (LENER; IOSIFESCU, 2015).

Figura 4 – Diferentes regiões cerebrais envolvidas na geração e regulação do processamento emocional e disfunção cognitiva na MDD. Diferentes formas ovais estão pintadas na face lateral (figura superior esquerda) e medial (figura superior direita). Formas quadradas estão plotadas numa perspectiva superior (figura inferior). Nas figuras superiores, são representados as regiões corticais envolvidas no processamento emocional. As regiões de cores vermelhas e azuis, estão respectivamente envolvidas na geração e regulação/controle do estado afetivo, sendo que as primeiras estariam hiperfuncionantes e as segundas hipofuncionantes. As regiões roxas estão relacionadas com os dois processos. Outras regiões profundas, como a amígdala, ínsula, estriado e tálamo, embora estejam relacionadas, não foram representadas. Na figura inferior, foram plotadas regiões chaves envolvidas na produção do estado afetivo final, desde às que participam da geração e regulação automática (em vermelho), do processamento de recompensa (em roxo) e voluntária do processo emocional (em azul), pretendendo-se ilustrar também parte do processamento “*top-down*” e “*bottom up*”. Deve-se salientar que as regiões plotadas na figura inferior possuem apenas um aspecto didático e ilustrativo, sem representar o real posicionamento das mesmas. mPFC: córtex pré-frontal medial; dACG: porção dorsal do giro do cíngulo anterior; dmPFC: córtex pré-frontal mediodorsal; dlPFC :córtex pré-frontal dorsolateral; vACG: porções ventrais do giro do cíngulo; vmPFC: córtex pré-frontal ventromedial; OFC: córtex órbita frontal; VeS: estriado ventral; Amy: amígdala; vlPFC: córtex pré-frontal ventrolateral; Ins: ínsula; tC: córtex temporal. As imagens foram construídas pelo autor a partir de uma segmentação com freesurfer software e reconstrução com 3 D slicer software de uma imagem de uma participante suadável deste estudo, obtida no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP

Um estudo de revisão, que avaliou dados oriundos de lesões no CNS, de neuroimagem funcional e de neuromodulação, sugere funções diferentes e opostas entre o dlPFC e o vmPFC na MDD. Assim, o dlPFC estaria hipoativo em fMRI, e lesões nesta região causariam sintomas depressivos, enquanto a estimulação de sua atividade por estimulação magnética transcraniana repetitiva (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, rTMS) melhoraria os sintomas depressivos. Assim, o dlPFC estaria associado ao controle do afeto negativo; já o vmPFC está hiperativo em fMRI, e lesões nesta área atenuam os sintomas depressivos, e a inibição por estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) atenua sintomas depressivos. O vmPFC estaria associado à expressão do afeto negativo, como, vergonha, culpa, embaraçamento, lamúria, ruminações e medeia seus correspondentes somáticos e autonômicos como fadiga, falta de energia, alterações do sono e apetite (KOENIGS; GRAFMAN, 2009; PRICE; DREVETS, 2012).

Além de participar das vias do processamento, regulação e controle cognitivo emocional, o dlPFC também faz parte do circuito pré-frontal, envolvido em funções executivas. Funções executivas incluem habilidade de organizar uma resposta comportamental para resolver um problema complexo (incluindo aprender novas informações, copiar figuras complicadas e fazer uma busca sistemática na memória), a ativação de memórias remotas, o autodirecionamento e a independência de contingências ambientais, a troca e a manutenção de conjuntos de comportamento de forma apropriada, a geração de programas motores e o uso de habilidades verbais para guiar o comportamento (ARCINIEGAS, 2013; BURRUSS et al., 2000; MEGA; CUMMINGS, 1994). Muito da esfera sintomatológica dos transtornos depressivos afetam as funções executivas e a cognição, desempenhadas por circuitos nos quais o dlPFC possui um papel central (ARCINIEGAS, 2013; LEE et al., 2012; MURROUGH et al., 2011; PEHRSON; SANCHEZ, 2014; PEHRSON et al., 2014). Nos próprios critérios do atual DSM-5 para um MDE, estão presentes itens de prejuízo cognitivo como, dificuldade de tomar decisões e comprometimento da atenção e da memória. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

1.6 Estudos de neuroimagem em MDD

A evolução das técnicas de neuroimagem permitiu progressivos avanços na avaliação anatômico, funcional e bioquímico do CNS in vivo, possibilitando investigar a fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo os transtornos afetivos e o MDD. Além da fisiopatologia do MDD, com a sofisticação da neuroimagem buscou-se também a identificação de biomarcadores, preditores de resposta ao tratamento, assim como traços de vulnerabilidade ou de proteção.

Diversas técnicas de MRI são empregadas nos estudos de MDD viabilizando o estudo da volumetria (*Voxel-Based Morphometry*, VBM); a conectividade estrutural com a imagem por tensor de difusão (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI); a avaliação indireta da atividade cortical com estudos de ressonância magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) pelo método BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*); alterações neuroquímicas com MRS

Além dos recursos da MRI, técnicas oriundas da medicina nuclear, como a tomografia por emissão de fóton único (*Single-Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography*, PET), que avaliam respectivamente o fluxo sanguíneo e o metabolismo da glicose, possibilitam estudos funcionais do CNS.

Nesta seção, são revisados os principais achados dos estudos de neuroimagem no MDD, com posterior ênfase nos de MRS, objeto deste trabalho.

1.6.1 Estudos de volumetria no MDD

Um acúmulo de evidências da literatura demonstram um padrão difuso de anormalidades regionais na substância cinzenta em estudos de VBM. Quando pacientes com MDD são comparados à controles saudáveis, verifica-se uma redução do volume de substância cinzenta dentro do córtex pré-frontal, incluindo o dIPFC, mPFC, vIPFC e OFC, além de áreas límbicas como Hipp, a Amy e o ACG (BORA et al., 2012; DU et al., 2012; KEMPTON et al., 2011; LAI, 2013; LORENZETTI et al., 2009a; SACHER et al., 2012). No entanto, muito das investigações de volumetria são estudos de delineamento transversal e com

participantes medicados, de tal forma que não se pode afirmar se tais alterações conferem maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de MMD, se representam uma consequência ou uma modificação compensatória em resposta ao MDE, ou ainda se são resultados de medicação.

Um estudo comparando grupos de pessoas saudáveis com e sem história familiar de MDD, com base em informações retrospectivas e de portadores de MDD, identificou que o grupo com história familiar apresentou uma significativa redução da substância cinzenta do Hipp direito e do dIPFC. Surpreendentemente, o grupo com história familiar teve maior redução do volume Hipp direito do que o grupo MDD ($p=0,017$; $k = 1156$; $t = 3,54$), e este apresentou menores volumes no ACG, dmPFC e núcleos da base sugerindo que a vulnerabilidade para desenvolver MDD está associada à reduções no dIPFC e Hipp (AMICO et al., 2011).

Num estudo longitudinal de adolescentes com risco de desenvolver transtornos psiquiátricos, foi identificado que mudanças volumétricas de Hipp (atenuação do crescimento), Amy e putâmen estavam associadas com o início da MMD (WHITTLE et al., 2014).

Particularmente, mudanças volumétricas no Hipp são encontradas no MDD. A diminuição do volume hipocampal está associada com a duração do quadro e o número de episódios (BREMNER et al., 2000; MCKINNON et al., 2009). Ademais, reduções volumétricas estão associadas à uma pobre resposta com tratamento antidepressivo (FRODL et al., 2008) e maiores recaídas (FRODL et al., 2004), sendo ainda a perda de volume mais expressiva em pacientes com MDD não medicados do que nos medicados (HUANG et al., 2013), tendendo à reverter com o uso de eletroconvulsioterapia (NORDANSKOG et al., 2010).

Num estudo que utilizou tanto delineamento transversal quanto longitudinal, a redução de volume da Ins foi associada com depressão melancólica e pobre recuperação com o tratamento. (SORIANO-MAS et al., 2011). Também comparando-se três grupos: MDD remitido, MDD recorrente, e controles saudáveis, houve aumento no subgenua PFC no primeiro quando comparado ao grupo de referência, sugerindo-se que esta região pode ser um marcador tanto para susceptibilidade quanto para resposta ao tratamento com antidepressivo (YUCEL et al., 2009).

Em outros estudos prospectivos que avaliaram com VBM o tratamento com antidepressivo, a resposta ao tratamento em 5 semanas com melhora dos escores clínicos foi associada à um maior volume do Hipp (SÄMANN et al., 2013). Outros resultados evidenciaram que ao longo de 8 semanas de tratamento ocorreu nos respondedores um aumento do ACG (CHEN et al., 2007) e volume do Hipp I(MACQUEEN et al., 2008). Também após 12 meses de tratamento com 6 meses de remissão, identificou-se um maior volume do OFC (PHILLIPS et al., 2012). Participantes não respondedores após 6 semanas de tratamento com antidepressivo apresentaram redução do volume de substância cinzenta no dIPFC esquerdo (LI et al., 2010).

Numa metanálise que avaliou preditores de resposta terapêutica em neuroimagem, a redução volumétrica Hipp se relacionou com uma pobre resposta ao tratamento e insatisfatória melhora do MDD. Um aumento volumétrico do OFC, da região subACG e do Hipp estiveram associadas à uma grande probabilidade de resposta ao tratamento, enquanto a diminuição volumétrica do dIPFC, Hipp e Ins esteve associada à baixa probabilidade de resposta ao tratamento com antidepressivo (FU; STEINER; COSTAFREDA, 2013).

Um estudo utilizando MRI de alto campo e equipamento de diagnóstico baseado em algoritmos, comparou um grupo de participantes com MDD não refratário (n=23) e refratário (n=23), pareados por idade, sexo, e gravidade pré-tratamento do MDE, sendo capaz de ter uma acurácia para identificar MDD remitido 67,39% (p=0,01) e MDD recorrente 76,09% (p<0,001) utilizando o volume substância cinzenta.

Embora as mudanças volumétricas da substância cinzenta que ocorrem em pacientes deprimidos não sejam completamente compreendidas, estudos neuropatológicos *post-mortem* evidenciam redução na quantidade de células gliais, redução tamanho célula neural, diminuição da densidade sináptica e em estágios tardios da MDD, redução de neurônios (DUMAN; AGHAJANIAN, 2012; ONGÜR; DREVETS; PRICE, 1998; RAJKOWSKA, 2000; RAJKOWSKA et al., 1999; WILLARD et al., 2013). Especula-se que mudanças volumétricas num curto período de tempo, como por exemplo em 5 semanas, devem apresentar substrato biológico das mudanças que surgem em intervalos de tempo mais longos, de 6 a 12 meses. Assim, mudanças volumétricas de curto período devem provavelmente representar mudanças na arborização dendrítica, enquanto as que surgem num intervalo de

tempo maior possivelmente representam mudanças na população celular (LENER; IOSIFESCU, 2015).

1.6.2 Conectividade estrutural no MDD

A investigação de alterações de substância branca começou com estudo dos sinais de hiperintensidades na MRI em pacientes com MDD, sobretudo idosos, auxiliando na descrição da “depressão vascular” que seria um subtipo de MDD que ocorre na doença cerebrovascular (ALEXOPOULOS, 1997; KRISHNAN; HAYS; BLAZER, 1997). No entanto, as medidas de hiperintensidades não informam os circuitos envolvidos, sendo inespecíficas para avaliação. Isto foi superado pela técnicas de DTI, que se fundamentam nas propriedades de difusibilidade e anisotropia fracionada da água para avaliar prejuízos na mielinização, nas membranas axonais, e/ou diminuição da densidade de axônios de regiões e circuitos neuronais.

Portadores de MDD possuem anormalidades micro estruturais na substância branca, sugerindo uma desconexão “córtico-subcortical” nos circuitos fronto-límbicos (LIAO et al., 2013; SEXTON; MACKAY; EBMEIER, 2009). A anisotropia fracionada está reduzida na substância branca frontal superior e média, e no corpo/genum do corpo caloso (BAE et al., 2006; COLE et al., 2012; LIAO et al., 2013; SEXTON; MACKAY; EBMEIER, 2009). Também foram relatados reduções na anisotropia fracionada em tratos de substância branca interconectando áreas límbicas como: cíngulo anterior, o fórnix e o fascículo uncinado (ALEXOPOULOS et al., 2002; CULLEN et al., 2010; FRODL et al., 2012), e adicionalmente na substância branca tálamo-cortical, tanto em idosos, como em adultos e pacientes jovens com MDD recorrente (LIAO et al., 2013; OSOBA et al., 2013). Os achados de mudanças volumétricas em regiões interconectadas por substâncias branca com alterações, sugerem micro circuitarias disfuncionais no MDD (LORENZETTI et al., 2009b; PRICE; DREVETS, 2010; ZOU et al., 2010). No entanto, em alguns estudos não houve diferença na anisotropia fracionada, sendo que a heterogeneidade do MDD seria uma possível explicação para diluir as diferenças em determinados delineamentos em que variáveis confundidoras não foram controladas (BÜHLER; SEEMÜLLER; LÄGE, 2014; FLINT; KENDLER, 2014; IONESCU et al., 2013; MALKI et al., 2014; VAN LOO et al., 2014).

Alterações de substância branca nos circuitos fronto-estriatais (SHAH et al., 2002) e em áreas límbicas, particularmente no hipocampo (LI et al., 2010; ZHOU et al., 2011), podem sugerir uma resistência ao tratamento. Em um estudo de DTI de todo o encéfalo - em três grupos: pacientes com MDD remitida e recorrente, primeiro episódio de MDD e controle saudáveis - encontrou-se que os pacientes resistentes ao tratamento apresentavam redução da anisotropia fracionada no vmPFC quando comparados aos pacientes com MDD remitida e recorrente (DE DIEGO-ADELIÑO et al., 2014).

Além de explorar a fisiopatologia e evolução do MDD, os estudos passaram a investigar alterações de substância branca como biomarcador da eficácia de diversos tratamentos, incluindo antidepressivos, rTMS e DBS. Uma amostra de 74 pacientes acima de 60 anos, alta anisotropia fracionada no giro frontal superior e no ACG bilateral, se correlacionaram com a ausência de remissão do MDD após 12 semanas de tratamento com sertralina, sugerindo que estas regiões podem estar envolvidas no mecanismo da resposta ao antidepressivo, e que suas anisotropias fracionadas podem prever o risco de MDD e resposta ao tratamento com inibidor seletivo da recaptura de serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) (TAYLOR et al., 2008). Em um estudo com 30 jovens resistentes ao tratamento, duplo cego randomizado para rTMS, verificou-se que, a redução da anisotropia fracionada no giro frontal médio predizia a melhora para o grupo de aplicação ativa da rTMS, mas não para o grupo “*sham*” (controle). Após o emprego rTMS, ocorria um aumento dos valores da anisotropia fracionada, sugerindo que o tratamento desempenhava um processo corretivo em tratos específicos que poderiam ser verificados no pré e pós-procedimento da MRI. (PENG et al., 2012). A DBS tem como alvo o cíngulo subcaloso e a perna anterior da cápsula interna. Estudando com um mapa de conectividade probabilística as regiões dentro do lobo frontal, lobo medial temporal, núcleo accumbens, tálamo dorsal e hipotálamo, a eficácia da DBS dependeria da correção de circuitos centrais disfuncionais (GUTMAN et al., 2009). Até o momento, os estudos sugerem que as alterações de conectividade estrutural devem existir numa combinação de tractos, sendo necessário que estudos futuros repliquem e estendam estes resultados iniciais (LENER; IOSIFESCU, 2015).

1.6.3 Neuroimagem funcional no MDD

Os estudos de fMRI incluem um amplo conjunto de técnicas como fMRI por BOLD, PET, SPECT, magnetoencefalograma, conectividade funcional e estudos de MRS.

Em alguns estudos, pode ser apresentado à pessoa, uma tarefa e/ou estímulos que envolvam um paradigma cognitivo, emocional ou de recompensa. Ou ainda, os estudos podem ser feitos sem a tarefa, avaliando-se a atividade cerebral de repouso no denominado “*resting-state*”. Revisões e metanálises de variados estudos de fMRI indicam alterações de ativação em regiões frontais como o dlPFC, vlPFC, mPFC, límbicas como ACG, Amy, nos núcleos da base, como Th, globo pálido putâmen e caudado, e na região córtex insular (DIENER et al., 2012; HAMILTON et al., 2012; KERESTES et al., 2014; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014). A maioria dos estudos em MDD testou paradigmas relacionados às vias de processamento emocional, induzindo respostas comportamentais aos estímulos emocionalmente salientes que envolvem tanto o processamento emocional implícito (ou automático) e explícito (ou cognitivo ou voluntário). Os resultados mais replicados são que os pacientes com MDD quando comparados com o grupo controle apresentam hiperativação em regiões límbicas e hipoativação de regiões corticais em resposta à um estímulo emocionalmente saliente e de valência negativa. Também para tarefas que exigem uma alta performance, envolvendo “supressão” dos aspectos afetivos de modo a se atentar para os aspectos não emocionais do estímulo ou da própria tarefa, um aumento da atividade límbica é associada à uma ativação de regiões pré-frontais. (DREVETS et al., 1992; FITZGERALD et al., 2006; FOSSATI et al., 2003; PHILLIPS et al., 2003b; SHELINE et al., 2001; SIEGLE et al., 2002; VICTOR et al., 2010), sendo que este padrão é revertido com o uso de antidepressivos (FU et al., 2004).

Nos estudos de fMRI que avaliaram processos de recompensa usando paradigmas da antecipação do reforço, reforço e aprendizagem, e da memória, os pacientes com MDD com sintomas de anedonia apresentaram menor ativação do núcleo accumbens e núcleos da base (MITTERSCHIFFTHALER et al., 2003; PIZZAGALLI et al., 2009). É proposto que a hiperatividade e a hipoatividade do ACG predizem respectivamente uma resposta ao tratamento antidepressivo e à terapia cognitivo-comportamental (DERUBEIS; SIEGLE; HOLLON, 2008; FU; STEINER; COSTAFREDA, 2013; ROISER; ELLIOTT; SAHAKIAN, 2012)

Em pacientes com MDD, sintomas de ruminação são repetitivos, autocríticos e devem representar uma falha em regular o afeto e a distância emocional quando se recorda memórias autobiográficas antigas (KROSS et al., 2009). Num estudo durante a ruminação, a atividade do rostral ACG foi funcionalmente conectada ao mPFC e Amy, sendo medida a correlação entre sintomas depressivos e atividade mPFC, sugerindo que a atividade rostral deve funcionar como papel central da disfunção do sistema límbico na depressão (YOSHIMURA et al., 2010).

O “*default-mode network*” é um grupo de áreas cerebrais interconectadas, que coletivamente, caracterizam-se por desempenhar funções de natureza auto referencial, focadas na própria pessoa e ruminatórias, as quais estão envolvidas na sintomatologia depressiva. Num estudo em que estímulos negativos foram apresentados e os sujeitos tiveram que falar de si mesmos, os participantes com MDD comparados aos controles, apresentaram uma redução da atividade do vmPFC e ACG, sugerindo uma hiperativação do “*default-mode network*” e falha em regular a sua atividade (SHELIN et al., 2009). Numa metanálise a hiperativação do ACG rostral parece predizer a resposta ao tratamento antidepressivo. (PIZZAGALLI, 2011). A resposta à terapia cognitivo comportamental está associada à baixa atividade no sgACG e à alta atividade sustentada na Amy, induzidas pelo estímulo emocionalmente saliente negativo (SIEGLE; CARTER; THASE, 2006; SIEGLE et al., 2012). Uma recente metanálise demonstrou um aumento de conectividade funcional “*resting-state*” entre as áreas envolvidas no “*default-mode network*” e a região subACG. (HAMILTON et al., 2015)

Foi observado um aumento na atividade bilateral do córtex pré-frontal e da Amy, em pacientes com MDD em estudos de PET (DREVETS; RAICHLE, 1992). Ao pesquisar a atividade cerebral de pacientes deprimidos, encontrou-se um aumento

da atividade na Amy esquerda, e bilateralmente no vIPFC e OFC, assim como a redução na atividade no dIPFC, dmPFC e subACG (DREVETS, 2002).

Recentemente, um estudo usando PET por fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG), o hipometabolismo da Ins anterior direita foi associado à remissão do MDD depois de psicoterapia cognitivo comportamental e à uma pobre resposta ao escitalopram, enquanto o hipermetabolismo da ínsula foi associada à remissão do MDD depois do tratamento com escitalopram e uma pobre resposta à psicoterapia cognitiva comportamental (MCGRATH et al., 2013). Contudo existem resultados discordantes da literatura prévia e há uma crítica ao pequeno tamanho amostral apontando a necessidade de replicação deste trabalho.

Em outros estudos com PET por ^{18}F -FDG, a resposta ao antidepressivo foi associada com hipoatividade dos núcleos monoaminérgicos do mesencéfalos (MILAK et al., 2009). Em outro estudo, um grupo de pacientes com MDD que receberam ou venlafaxina ou terapia cognitivo comportamental, uma resposta à terapia cognitiva comportamental foi associada com hiperativação das áreas pgACG e sbACG (KONARSKI et al., 2009).

Fundamentado numa metanálise envolvendo estudos de PET, SPECT e fMRI por fluxo sanguíneo (BOLD) que avaliou 38 estudos, foi proposto um modelo neuroanatômico para MDD. A atividade basal do núcleo pulvinar do Th aumentada, a partir de projeções monossinápticas para Amy, dACG e Ins, potencializaria a entrada de informações para os circuitos córtico-estriado-pálido-talâmico envolvidos no sistema afetivo. Uma deficiência dopaminérgica estriatal, dificulta a transmissão das vias nigroestriatais para o estriado dorsal e para o dIPFC. Haveria uma deficiência do dIPFC em avaliar, controlar e reduzir o impacto dos estímulos negativos. Também haveria um comprometimento da regulação do dIPFC quanto às informações viscerais, autonômicas e auto-referenciais no MDD (HAMILTON et al., 2012).

Utilizando magnetoencefalograma, 11 participantes saudáveis foram pareados com 11 pacientes com MDD, sendo-lhes apresentado faces com medo. A hiperatividade do ACG dos casos com MDD no pré-tratamento foi correlacionada à um rápido efeito antidepressivo pela ketamina (SALVADORE et al., 2009).

Numa metanálise de estudos de conectividade funcional no “*resting-state*”, o MDD

foi caracterizado por hipoconectividade dentro do circuito frontoparietal, um conjunto de regiões envolvidas no controle cognitivo de atenção e regulação da emoção, e hipoconectividade entre circuitos frontopariais e regiões parietais do sistema de atenção dorsal envolvidos na observação do ambiente externo. Além disto, o MDD foi associado com a hiperconectividade dentro da “*default-mode network*”, responsável pelo pensamento auto referencial, e hiperconectividade entre sistemas de controle frontopariais e regiões da “*default-mode network*”. Finalmente, os grupos com MDD apresentaram hipoconectividade entre sistemas neurais envolvidos no processamento de emoções e regiões corticais mediais que podem mediar regulação “*top-down*” da emoção. Assim, uma conectividade reduzida dentro de sistemas de controle frontoparietal e dos sistemas de controle e redes envolvidas na atenção dirigida ao ambiente interno ou externo pode refletir tendências depressivas em direção a pensamentos internos, auto referenciais, e viscerais, em detrimento do envolvimento com o ambiente externo. Enquanto isso, a conectividade alterada entre os sistemas neurais envolvidos no controle cognitivo e no processamento emocional podem estar relacionados com déficits em regular/controlar o afeto. Estes resultados fornecem uma base empírica para um modelo em que disfunção cognitiva é subjacente às anormalidades do centro cognitivo e afetivo relacionadas ao MDD (KAISER et al., 2015).

1.7 Espectroscopia por ressonância magnética e os neurometabólitos

A MRS é uma técnica não invasiva que proporciona medidas quantitativas e bioquímicas no tecido vivo. Não requer marcadores radioativos, radiação ionizante, nem infusão de substâncias paramagnéticas. Diferentes moléculas possuem um comportamento espectral único na MRS dependente de sua constituição química, que pode ser quantificada tomando a área sob a curva de seu sinal e medindo-a, ou então avaliando-a em relação á água interna ou à curva padrão de um outro metabolito. Diferentemente da MRI, que mede o sinal de prótons em moléculas de água (tipicamente em concentrações de cerca de 35 mol/L) para produzir imagens, a MRS detecta os sinais a partir de compostos em concentrações mais baixas (tipicamente em concentrações de 0,5-10 mmol/L) incluindo os compostos com

hidrogênio. Na dependência das moléculas que se pretende analisar, as técnicas de espectroscopia se utilizam das propriedades do próton de hidrogênio (^1H -MRS), carbono 13 (^{13}C -MRS), fósforo 31 (^{31}P -MRS), sódio 23 (^{23}Na -MRS), lítio 7 (^7Li -MRS), ou flúor 19 (^{19}F -MRS) (BUSTILLO, 2013; CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996; MACHADO-VIEIRA et al., 2015; MAHESHWARI et al., 2000). Neste trabalho será utilizada a espectroscopia de prótons, designada por MRS, e de voxel único (*single voxel*), proporcionando o estudo dos metabólitos de interesse, “in vivo”, em regiões específicas, os VOIs (*Volume of Interest*, VOIs). Ao invés de uma imagem, obtém-se um gráfico com picos espectrais. A posição de um determinado pico no eixo x é específica de cada substância, sendo denominada de “*chemical shift*” ou deslocamento químico, representada em parte por milhão (ppm). O eixo y representa a amplitude do pico e a área sob determinado pico possibilita o cálculo da concentração de determinada substância na região estudada (STANLEY, 2002).

Os metabólitos do CNS mais estudados no MDD com a MRS adquirida com uma MRI com campo abaixo de 7 Tesla são a: creatina + fosfocreatina (Cr), mioinositol (Myo), N-Acetilaspártato + N-Acetilglutamato (NAA), Glutamato (Glu), Glutamato + Glutamina (Glx), Glicerofosforilcolina + Fosforilcolina + Colina (Cho) e o Ácido γ -Aminobutírico (GABA) (YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a).

Os metabólitos podem ser expressos de forma absoluta em mmol/Kg ou relativas, normalizadas pela creatina, obtendo-se neste caso, respectivamente Myo/Cr (Myo ratio), NAA/Cr (NAA ratio), Glu/Cr (Glu ratio), Glx/Cr (Glx ratio), Cho/Cr (Cho ratio), e o GABA/Cr (GABA ratio). Salienta-se que outros metabólitos podem ser utilizados no denominador, expressando outra relação de normalização como por exemplo NAA/Cho. Utiliza-se a mais frequentemente a Cr como um outro normalizador, por ser considerada o metabólito cerebral mais estável, sendo o mais comumente utilizado no denominador para o cálculo da medida relativa dos metabólitos.(CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). Assim, neste trabalho, a expressão “*ratio*” indicará a normalização com relação à Cr.

Tais metabólitos possibilitam a avaliação bioquímica de regiões cerebrais específicas em que o VOI é posicionado, possibilitando avaliação sobre a viabilidade, metabolismo energético, dano e renovação celular do tecido neuronal subjacente com inferências no funcionamento da micro circuitaria da depressão (BUSTILLO, 2013; MERKL et al., 2011; TAYLOR et al., 2012; YILDIZ-

YESILOGLU;ANKERST,2006). Um exemplo de um gráfico de espectroscopia com seus respectivos picos de metabólitos é ilustrado no gráfico 1, enquanto a decomposição de um gráfico de espectroscopia é mostrada no gráfico 2.

Gráfico 1 – Exemplo de um espectro adquirido (linha preta) e seu ajuste (linha vermelha) com o posicionamento dos principais metabólitos de acordo com o deslocamento químico. Cr: creatina + fosfocreatina (1: pico principal; 2: pico secundário); Myo: mioinositol, o qual é representado por um conjunto de picos; Cho: glicerofosforilcolina + fosforilcolina + colina; Glx : glutamato + glutamina + ácido γ-aminobutírico (GABA), representado por um conjunto de picos; NAA: N-acetilaspártato (NAA) + N-acetil-aspartato-glutamato (NAAG) (1: pico principal; 2: pico secundário). Espectro de uma participante saudável deste estudo, sendo a nomeação dos picos plotadas pelo autor. O espectro foi obtido no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

Gráfico 2 – Decomposição ilustrativa de um espectro com os picos do espectro separados por metabólito. Cada um dos metabólitos possuem suas curvas e picos. Foram omitidos outros metabólitos não relevantes para o estudo. A quantificação de todos os metabólitos seria dada pela área sob a curva com relação aos picos e a linha de base. A linha de base foi mostrada em todos os metabólitos como ilustração, porém, é considerada apenas uma única vez, como no último espectro. O último gráfico da figura seria a soma final de todos os picos de metabólitos superpostos. Os deslocamentos químicos estão apontados próximos aos respectivos picos. Cr: creatina; PCr: fosfocreatina; GABA: ácido γ -aminobutírico; Glu: glutamato, GPC: glicerofosforilcolina; PCh: fosforilcolina; Myo: mioinositol; NAA: N-acetilaspártato; NAAG: N-acetil-aspartato-glutamato. Figura construída pelo autor à partir da decomposição de um espectro de uma participante saudável deste estudo, obtida no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

O pico de Cr é visto a 3,03 ppm, sendo composto creatina e fosfocreatina e de menores proporções de GABA, lisina e glutatona (GSH). Um pico adicional de Cr pode ser evidenciado 3,94 ppm. A fosfocreatina desempenha um papel na manutenção dos sistemas dependentes de energia por funcionar como um reservatório de fosfato de alta energia, inclusive na tamponação ATP-ADP, a fim de manter os níveis de ATP. Assim, o pico de Cr reflete indiretamente o metabolismo energético. (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996; LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014). Assim, quando ocorre uma redução do pico Cr, infere-se que há uma redução da produção de fosfocreatina ou que há hipometabolismo cerebral (STANLEY, 2002). Pela relativa estabilidade desse pico, utiliza-se a creatina como denominador para normalizar a mensuração dos demais elementos. No entanto, em certas circunstâncias, pode ocorrer variação da Cr em certas regiões cerebrais, tais como em determinados grupos clínicos como na esquizofrenia (ONGÜR et al., 2009; STANLEY, 2002; TIBBO et al., 2013), autismo (STANLEY, 2002), transtorno bipolar (*Bipolar Affective Disorders*, BAD) (ONGÜR et al., 2009; STANLEY, 2002), no uso de medicações como lítio e valproato (STANLEY, 2002), em faixas etárias diferentes (GRUBER et al., 2008). Há uma recomendação de que ao se utilizar single voxel na MRS, especialmente em condições neurodegenerativas, que se considere variações da região, sexo e idade para se utilizar os valores normalizados dos metabólitos. Especificamente a espectroscopia por fósforo-31 (^{31}P -MRS) é capaz de avaliar os fosfatos de alta energia, como a PCr, os nucleotídeos trifosfatados como a adenosina trifosfatada (ATP), tornando factível a avaliação do metabolismo energético (IOSIFESCU et al., 2008; MOORE et al., 1997; RENSHAW et al., 2001; VOLZ et al., 1998).

O pico de Myo que ocorre no eixo x em 3.56 ppm, é composto de mioinositol, um estereoisômero biologicamente ativo e mais abundante do inositol no cérebro, sendo que apenas 5 % deste pico é composto por glicina e inositol-1-fosfato (BUSTILLO, 2013; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a). O Myo é precursor do ácido glucurônico que inativa xenobióticos por conjugação. (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). Também é precursor do sistema de segundo mensageiro do fosfatidil-inositol, estando envolvido na transdução dos sinais. (BUSTILLO, 2013; KIM; MCGRATH; SILVERSTONE, 2005). É encontrado predominante nas células da glia, sendo estocado até ser requisitado como precursor do sistema de segundo

mensageiro (LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a). É um marcador glial, estando aumentado em doenças desmielinizantes, e se associado à redução do NAA pode ser sugestivo da doença de Alzheimer. A redução do Myo no BAD foi associada à proteção da mania por uso do lítio (YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006b), assim como, também esteve associada ao desenvolvimento da neuropatia diabética. Um significativo aumento em tecidos fora do CNS pode ser um indicativo de carcinomas, como os de cabeça e pescoço (BUSTILLO, 2013; CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996).

O pico da Cho é composto por colina livre, glicerofosforilcolina e fosforilcolina, sendo que estas duas últimas são responsáveis por mais da metade do pico, e seu sinal encontra-se em 3.23 ppm. (STANLEY, 2002). A colina livre é precursora do neurotransmissor acetilcolina e dos lipídeos de membrana, como a fosfatidilcolina e a esfingomielina, sendo mais abundante na substância branca. (LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a). Desta forma o aumento deste pico indica aumento do “*turnover*” celular que pode ser tanto pela proliferação como pela degradação das estruturas de membranas. A Cho está aumentada nas doenças desmielinizantes e tumores cerebrais, e reduzida nas doenças hipomielinizantes (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996; LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014). A glicerofosforilcolina e fosforilcolina são respectivamente precursor e metabólito da fosfatidilcolina, componente da membrana celular e fonte de diacilglicerol, um segundo mensageiro. Desta forma, o aumento ou diminuição deste pico também são estudados como medida da transdução sináptica (BUSTILLO, 2013; LENER; IOSIFESCU, 2015; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a).

O pico de NAA é o mais proeminente do espectro cerebral normal, sendo composto em maior proporção pelo N-acetil-aspartato, mas também pelo N-acetil-glutamato. (BUSTILLO, 2013). É sintetizado nas mitocôndrias neuronais pela N-acetil-L-aspartato transferase, em que ocorrem os seguintes processos: N-acetil-aspartato-glutamato é convertido em N-acetil-aspartato e Glu; e o N-acetil-aspartato é convertido em aspartato (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). Estes compostos são todos excitatórios. O NAA é um doador do grupo acetil para a acetilcoenzima A e participa da síntese de mielina (LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014). Como está presente nos neurônios e nos oligodendrócitos quando o cérebro está em desenvolvimento, e apenas nos neurônios de adultos, é um marcador neuronal cuja

redução traduz disfunção metabólica e perda da integridade neuronal. Assim, sua redução indica perda ou prejuízos neuronais, e ocorre em isquemias, necroses, tumores cerebrais e epilepsia, esclerose múltipla e doenças neurodegenerativas. Também o NAA está ausente em tumores de tecido nervoso dos quais os neurônios não participam, como os gliomas. A Doença de Canavan é uma condição patológica em que ocorre aumento do NAA, em decorrência da disfunção da própria N-acetyl-aspartase (BASLOW, 2003; BUSTILLO, 2013; CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). Nos estudos de MRS no MDD o NAA vem sendo estudado como marcador de dano neuronal (DEGNAN et al., 2014; ELDERKIN-THOMPSON et al., 2004; KAYMAK et al., 2009; SÖZERI-VARMA et al., 2013; TAYLOR et al., 2012). Sua posição no eixo x da frequência (*chemical shift* ou deslocamento químico) é 2.01 ppm e sua concentração está em torno de 8 a 10 mmol/mL, a segunda maior de aminoácido do cérebro (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996).

O Glu, Gln, e em menores proporções o GABA, estão sobrepostos ao redor 2,1 a 2,5 ppm, sendo que o pico que engloba estes três elementos denomina-se Glx (STANLEY, 2002; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a). Um aumento da intensidade do campo magnético possibilitaria analisar separadamente estes metabólitos (CAPIZZANO et al., 2007). O GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório, encontra-se em proporção inferior aos dois anteriores, em cerca de 1:9 em relação ao Glu e em 1:6 em relação a Gln (STANLEY, 2002). O Glu representa cerca de 70% do pico, sendo o principal neurotransmissor excitatório cerebral, componente do metabolismo energético intermediário, precursor da glutamina, do GABA, glutathione (*Glutathione*, GSH), e de outros componentes estruturais de proteínas que influenciam na plasticidade e sinaptogênese (BAK; SCHOUSBOE; WAAGEPETERSEN, 2006; BUSTILLO, 2013; ERECINSKA, 1990; ROTHMAN et al., 2003). A Transmissão glutamatérgica ocorre por intermédio de vários receptores do influxo de cálcio, podendo inclusive ser excitotóxica e levar a dano e morte neuronal (BOND; LIM, 2014). A Gln é um precursor e um metabólito do Glu. O Glu liberado na fenda sináptica é rapidamente absorvido, sobretudo pelos astrócitos, e transformado em Gln, que pode ser utilizada tanto pelos neurônios quanto pelos astrócitos para produção de novo Glu. Diferentemente dos neurônios, os astrócitos também conseguem produzir Glu a partir da glicose, e exercem importantes funções regulatórias na transmissão glutamatérgica. De outra forma, o próprio Glu é um

precursor da síntese de GABA (HERTZ; ZIELKE, 2004). Há um ciclo do glutamato/GABA-glutamina que depende do consumo energético e um acoplamento células gliais e neuronais, para reposição dos estoques de Glu ou GABA, e a formação de um “sistema tampão” para a transmissão gabaérgica e glutamatérgica (BAK; SCHOUSBOE; WAAGEPETERSEN, 2006; HERTZ; ZIELKE, 2004; STAN et al., 2014).

A suposição de uma condição inflamatória do MDD (DANTZER et al., 2008, 2011), promoveu a busca de marcadores centrais in vivo desta condição. Curiosamente, a glutathione, o principal antioxidante do CNS, está relacionada ao metabolismo do glutamato/GABA, sendo avaliada por MRS (KAISER et al., 2010; SHUNGU et al., 2012). O GSH ou γ -glutamilcisteinilglicina é um antioxidante hidrossolúvel, constituído por três aminoácidos, ácido glutâmico, cisteína e glicina, sendo o grupo tiol da cisteína o local ativo, de modo que o seu precursor, a N-acetilcisteína, reverte muitas anormalidades bioquímicas pró-oxidantes (BERK et al., 2008, 2014). Reduções do GSH tem sido associadas ao MDD (GODLEWSKA; NEAR; COWEN, 2015; LAPIDUS et al., 2014). A figura mostra os processos bioquímicos do ciclo do Glu/Gln/GABA/GSH num astrócito, e a síntese do Glu a partir do ciclo de Krebs ou ciclo ácido carboxílico (*Tricarboxylic Acid*, TCA). Diferentemente dos neurônios, os astrócitos podem sintetizar a partir da lactose ou da glicose o glutamato, GABA e GSH. Estudos sugerem o desbalanço entre a transmissão glutamatérgica excitatória e a inibitória dos interneurônios gabaérgicos que estariam envolvidos no MDD (JUN et al., 2014; LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014; STAN et al., 2014).

Figura 5 – Metabolismo do Glu, Gln e GABA em um astrócito. A figura ilustra processos bioquímicos no compartimento intracelular de um astrócito, em que a síntese e o catabolismo do GABA, Glu, Gln e GSH estão interconectadas. A figura demonstra os processos bioquímicos da conversão entre Glutamina e Glutamato, Glutamato e GABA e do Glutamato para GSH. Também ilustra a síntese do Glu a partir de glicose no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), que o neurônio é incapaz de realizar; TCA: ciclo do ácido tricarboxílico; αKGDH: α-ketoglutarato desidrogenase; AAT: aspartato aminotransferase; CoA: coenzima A; Cys: Cisteína; GABA: ácido γ-aminobutírico; GDH: glutamato desidrogenase; GABA-T: GABA transaminase; GAD, ácido glutâmico desidrogenase; GCL: γ-glutamil-cisteína ligase; Gln: glutamina; Glu, glutamato; Gly: glicina; GSH: glutationa; GHB: ácido γ-hidroxibutírico; GGT, γ-glutamil transferase; GGCT: γ-glutamil-ciclotransferase; OPLAH: 5-oxoprolinase; SSADH: succinil-semialdeído desidrogenase; SSAR: succinil-semialdeído redutase. Adaptado de (PEHRSON; SANCHEZ, 2015).

1.8 Estudos de MRS no MDD

De uma forma geral, o complexo do glutamato (Glu, Gln e Glx) está reduzido em diferentes regiões cerebrais nos pacientes com MDD. Numa metanálise, Yuksel & Ongur (2010) identificaram estudos revelando a redução de Glx no ACG (AUER et al., 2000; PFLEIDERER et al., 2003), no dIPFC esquerdo (MICHAEL et al., 2003c), no dmPFC e vmPFC (HASLER et al., 2007), na Amy (MICHAEL et al., 2003c) e no hipocampo (BLOCK et al., 2009; OBERGRIESSER et al., 2003) em pacientes com MDD, possivelmente refletindo uma conversão reduzida de glutamato para glutamina nas células gliais (HORN et al., 2010; PORTELLA et al., 2011; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010).

Assim, após tratamento de ECT para casos refratários de depressão unipolar, ocorreu normalização Glu e Gln no ACG (PFLEIDERER et al., 2003) e região amigdalár (MICHAEL et al., 2003a). Após rTMS de alta frequência no dIPFC esquerdo em pacientes depressivos, verificou-se normalização dos níveis de Glu no dIPFC bilateralmente e no ACG esquerdo (MICHAEL et al., 2003b), e num estudo de série de casos no dIPFC (YANG et al., 2014). Também, pacientes com MDD remitido após tratamento farmacológico obtiveram normalização dos níveis de Glu no dIPFC esquerdo (GRIMM et al., 2012; OĞUZHANOĞLU et al., 2014).

Numa outra revisão, Lener & Iosifescu (2015) apontaram estudos de redução do Glx nos lobos frontais, e aumento de Cho nos núcleos da base de pacientes com MDD (GABBAY et al., 2007; KONDO et al., 2011; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a). Também a diminuição do NAA no córtex pré-frontal foi maior nos pacientes moderadamente deprimidos do que nos levemente deprimidos, e nestes maior do que nos controle, correlacionando-se assim com a severidade do MDE (SÖZERİVARMA et al., 2013). O Tratamento antidepressivo normalizou NAA nos núcleos da base (SONAWALLA et al., 1999) e no mPFC esquerdo (GONUL et al., 2006). Também, o aumento nos compostos de Cho no hipocampo ocorreram após cinco sessões de ECT (ENDE et al., 2000). No entanto, a Cho hipocampal tende a reduzir para níveis pré-tratamento no seguimento a longo prazo (OBERGRIESSER et al., 2003). Estes estudos sugerem que os tratamentos para depressão podem estar associados com a melhora do metabolismo neuronal e mudanças no “turnover” de membranas lipídicas (neuroplasticidade) (LENER; IOSIFESCU, 2015).

Alguns estudos com MRS tem detectado neurometabólitos associados com o metabolismo do glutamato, como o GABA, Glu e Gln. As concentrações de GABA foram menores no córtex occipital (*Occipital Cortex*, OCC) (SANACORA et al., 1999), e mais pronunciadamente reduzidas num subtipo de depressão melancólica (SANACORA et al., 2004). Também ocorreu melhora dos níveis de GABA após tratamento com SSRI (SANACORA et al., 2002) e ECT (SANACORA et al., 2003). Posteriormente, foram identificadas reduções do GABA no ACG em pacientes adolescentes com MDD, não medicados, e que apresentavam a anedonia (GABBAY et al., 2012), assim como redução do GABA no dorsomedial e dorsal anterolateral PFC, associada a redução Glx em algumas regiões como o vmPFC, sugerindo um desbalanço regional da neurotransmissão inibitória/excitatória (HASLER et al., 2005). Diversos estudos envolvendo MRS possuem diferenças metodológicas, conceituais e com tamanhos amostrais distintos, sendo provenientes de diferentes *settings* clínicos. Uma revisão dos estudos se encontra na tabela 2.

Tabela 2 - Revisão de estudos de MRS no MDD

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(AUER et al., 2000)	19 pacientes com MDD pareados por idade e comparados com 18 controles saudáveis	ACG e WM parietal	↓Glx no ACG dos pacientes MDD comparados com controle. Sem diferença para WM parietal	Há disfunção glutamatérgica no ACG em MDD
(MICHAEL et al., 2003b)	20 voluntários saudáveis, comparando-se efeito da rTMS alta frequência (20 Hz) do grupo real versus sham	dIPFC direito e esquerdo (BA 46/10), e pgACG esquerdo (BA 24/32)	↑Glx nas três regiões após 5 sessões no grupo real. O aumento era mais pronunciado quando os níveis de pré-tratamento eram menores. A rTMS pode reverter este quadro	A rTMS de alta frequência pode ativar os neurônios glutamatérgicos do dIPFC
(MICHAEL et al., 2003c)	20 pacientes com MDD refratária submetidos ECT de pulso breve (0,5ms) foram avaliados antes e depois de ECT, e pareados por idade e gênero com controles com MDD remitida	dIPFC esquerdo	No pré-tratamento correlação inversa entre Cr e gravidade do MDD; correlação inversa entre NAA e tempo de evolução e gravidade MDD; ↓Glx em pacientes MDD refratária, que normalizou após pós ECT, e nesta condição não se diferenciaram controle.	Sugere-se que a MDD esteja associada alterações do metabolismo glutamatérgico e que a ECT pode revertê-las

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(MICHAEL et al., 2003a)	28 pacientes com MDE resistente ao tratamento, sendo 13 com MDD e 15 BAD submetidos ECT pareados por idade e gênero com controles com MDD e BAD no período de remissão	Região Amy esquerda incluindo substância cinzenta da Amy e o 1/3 do hipocampo anterior	No pré-tratamento ↓Glx nos subgrupo MDD comparado ao controle; No pós ECT, os respondedores com MDD e BAD tiveram ↑NAA e do Glx. Pacientes MDD comparados com BAD, tiveram ↓Glx.	O aumento do NAA pós ECT deve indicar um efeito neurotrófico deste tratamento, assim como uma melhora do metabolismo glial eglutamatérgico
(PFLEIDERER et al., 2003)	17 pacientes com MDD refratária foram submetidos ECT e pareados por gênero e idade com controles com MDD no período de remissão	pgACG esquerdo (BA 24e 32)	No pré-tratamento, os pacientes MDD refratária tiveram ↓Glx pgACG esquerdo quando comparados aos controles. No pós-ECT houve ↑Glx no grupo MDD, quando comparado aos níveis prévios e não se diferenciaram dos níveis do grupo controle	MDD severa pode estar associada ↓Glx, e a recuperação aos níveis basais indicam uma possível ação da ECT
(MIRZA et al., 2004)	13 adolescentes com MDD pareados por sexo e idade com 13 adolescentes saudáveis	ACG OCC	↓Glx no ACG dos adolescentes com MDD. Não houve diferença no OCC	↓Glx no ACG fornecem novo marcador de MDD em adolescentes, sendo que a neurotransmissão glutamatérgica parece estar envolvida

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(BRAMBILL A et al., 2005)	19 pacientes com MDD pareados com 19 controles saudáveis não medicados por idade e gênero	dIPFC esquerdo	Sem diferença entre os metabólitos. No entanto, subgrupo dos pacientes com maior cronicidade e severidade apresentaram ↓NAA/Cr	Associação entre a cronicidade do MDD e disfunção neuronal pela ↓NAA/Cr
(COUPLAND et al., 2005)	13 casos com MDD moderada a grave foram pareados por idade e sexo com 13 controles	mdPFC e pgACG	↓Myo/Cr nas duas regiões no grupo com MDD	Apontam para uma perda glial ou disfunção do metabolismo da glia
(CAETANO et al., 2005)	14 crianças e adolescentes (13.3 ± 2.3 anos, 10 homens) com MDD foram comparadas com 22 controles saudáveis (13.6 ± 2.8 anos, 13 homens)	dIPFC esquerdo	↓Cho e ↑Myo. No subgrupo MDD, houve uma correlação inversa entre Glu com a duração e o número de episódios dos MDEs	↑Myo pode sugerir um distúrbio dos segundos mensageiro, enquanto que as da Cho indicariam baixo conteúdo de membrana lipídica por volume e o envolvimento do dIPFC na MDD em adolescentes

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(HASLER et al., 2005)	6 pacientes com MDD remitida e com historia familiar de MDD foram comparados com 15 controles saudáveis, sendo que todos os participantes não estavam medicados	vmPFC e dmPFC e vIPFC	Sem diferença do GABA entre os grupos. No entanto, numa análise secundária Glx/GABA normalizados pela Cr, foram negativamente associados com a idade de início do MDD apenas no vmPFC	Os níveis de GABA são reduzidos no PFC com os sintomas depressivos, mas não representam uma característica persistente da MDD. Recomendam mais estudos envolvendo outras regiões
(ROSENBERG et al., 2005)	14 pacientes pediátricos (8.79 +/- 1.68 anos) com MDD, pareados por idade e sexo e comparados 14 saudáveis (11.46 +/- 1.55 anos)	ACG bilateral e OCC	↓Glu, mas não do Gln nos pacientes com MDD; Não foram observadas diferenças no córtex occipital.	Os achados confirmariam alterações do glutamato no ACG em pacientes pediátricos com MDD.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a)	Metanálise de 53 estudos em MDD	Várias regiões de diferentes estudos	Os pacientes apresentavam ↓Glx em lobo frontal, ↑Cho/Cr nos núcleos base; sem diferença do NAA nos controles	O ↑Cho/Cr seria indicativo do aumento do “turnover” de membranas lipídicas. Já ↓Glx contrastam com outros achados de aumento de Glx no BAD em outros estudos, sugerindo mecanismos fisiopatológicos diferentes
(GONUL et al., 2006)	20 pacientes com MDD (12 com o primeiro MDE e nunca antes medicados e 8 pacientes sem medicação há 4 semanas) comparados a 18 voluntários saudáveis. No grupo MDD 7 receberam fluoxetina 20 mg ao dia, 3 paroxetina 30 mg/dia e os demais com venlafaxina 12 semanas	mPFC esquerdo englobando o ACG esquerdo	Pacientes com pré-tratamento mostraram valores menores de NAA/Cr do que os controles, mas sem significância estatística. Grupo pós-tratamento tiveram maiores valores NAA/Cr do que os pré-tratamentos, e não diferiram dos grupo controle	Haveria uma disfunção e perda da integridade neuronal no mPFC, incluindo ACG esquerdo. Os antidepressivos reverteriam a condição.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(GABBAY et al., 2007)	14 adolescentes (12-19 anos) com MDD foram comparados e pareados com 10 controles por idade, sexo e por lateralidade hemisférica	Caudado direito e esquerdo, além do putâmen e tálamo	↑ Cho e ↑Cr no caudado esquerdo no grupo MDD	Haveria aumento da renovação da membrana lipídica e prejuízo do metabolismo desta região em MDD e seriam consistentes com estudos prévios da neuroquímica do caudado em adultos com MDD.
(HASLER et al., 2007)	20 participantes MDD não medicados foram pareados por idade e sexo e comparados com 20 controles	dmPFC/dorsal anterolateral PFC (BA 9, 24, e 32) e na área vmPFC (BA 10, 24 e 32)	Na dmPFC/dorsal anterolateral PFC houve ↓Glx e ↓GABA no grupo MDD; no vmPFC ↓Glx (mas não de GABA) no grupo MDD	As ↓Glx e ↓GABA são compatíveis com estudos anteriores histológicos post-mortem indicando que há redução glial nas mesmas áreas.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(LUBORZE WSKI et al., 2007)	17 pacientes com MDD foram comparados antes e depois da rTMS 20 Hz	dIPFC esquerdo ACG	Comparado com os não respondedores, os respondedores tiveram valores basais menores de Glu e Cho. que aumentaram após tratamento. Houve associação entre o aumento valores de Glu e a intensidade de estimulação da rTMS. Sem alterações para ACG	Alterações metabólicas envolvendo o sistema Glu no dIPFC podem estar correlacionados com MDD e são revertidos após rTMS de alta frequência.
(BERNIER et al., 2009)	12 mulheres com MDE moderada comparadas com 15 mulheres saudáveis antes e depois de 24h da terapia de privação de sono	dIPFC Região mesopontina	a) ↑Cho no dIPFC no grupo de pacientes depressivas após a terapia privação de sono; b) ↑Cr e ↑Cho na região mesopontina nos dois grupos após a terapia de privação de sono; c) 5 pacientes melhoraram 30 % sintomas depressivos enquanto 6 não melhoraram ou apresentaram piora após a terapia. Níveis basais com ↑Cho no pré-tratamento na mesopontina distinguiu respondedores e não respondedores com relação terapia de privação de sono	O ↑Cho no dIPFC após o tratamento é consistente com o aumento da atividade metabólica; A Cho mesopontina pode ser um biomarcador de previsão de resposta ao tratamento de terapia de privação de sono.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(BLOCK et al., 2009)	18 pacientes com MDD não medicados foram pareados por idade e gênero com 10 voluntários saudáveis. Depois de 8 semanas de tratamento com citalopram (n=6) ou nortriptilina (n=7), os pacientes do grupo MDD foram submetidos a novo exame	Hipp	↓Glx /Cr e do Gln /Cr no grupo MDD comparado ao controle na avaliação seccional. Após o tratamento medicamentoso: ↑NAA e ↑Cho. Sem diferenças entre os subgrupos de tratamento. Um nível basal ↓NAA e ↓Cho se correlacionaram com melhora clínica.	A redução do Glx/Cr e Gln/Cr também ocorrem no Hipp. A alteração do NAA e Cho fornecem evidências de uma reparação celular com antidepressivo
(MURCK et al., 2009)	13 pacientes com MDD (8 homens e 5 mulheres) foram comparados por MRS antes e depois de 24 h de terapia privação de sono	dIPFC córtex parieto occipital	a) ↑Cr e ↑Cho e sem alteração do Glx com a terapia privação de sono no dIPFC. Nenhuma alteração ocorreu no córtex parieto occipital; b) ↑Glx e ↑Gln nos pacientes do sexo masculino apenas; c) ↑Gln nos pacientes com sintomas vegetativos de episódios de MDE com características melancólicas	Ressalta a importância do sistema e da neurotransmissão glutamatérgica na MDD e no dIPFC. Considera que o gênero e as características clínicas do MDE (como os sintomas vegetativos) influenciariam o complexo do glutamato

CONTINUA

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(NERY et al., 2009a)	37 pacientes com MDD não medicados, pareados por sexo e gênero, e comparados com 40 controles saudáveis,	dIPFC esquerdo	Não houve diferenças entre metabólitos. Houve uma interação entre gênero e diagnóstico. O grupo de MDD masculinos apresentou ↓Cr do que grupo de controles masculinos, e grupo de mulheres com MDD apresentaram aumento não significativamente estatístico de Cr do que as controlee femininas. Não houve diferenças entre homens e mulheres	O diagnóstico não influenciou os níveis de metabólitos entre os pacientes com MDD e os controles. A interação sexo-diagnóstico precisa ser melhor investigada
(TAYLOR et al., 2009)	14 pacientes com MDD recorrente, livres de medicação e completamente recuperados foram comparados com 16 controles	PFC incluindo o ACG	Glu e Gln não diferiram entre os grupos. ↑Myo no grupo de pacientes com MDD recorrente,	Na ausência de outras alterações neuroquímicas, isto indica recuperação da função glial na recuperação do MDD.
(YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010)	Revisão sistemática	Várias regiões de diferentes trabalhos	↓Glu e ↓Glx no ACG e ↓Glx em várias regiões	Conversão mais lenta da Gln para Glu sugerindo uma disfunção glial

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(WALTER et al., 2009)	19 pacientes com MDE grave e agudizados, não medicados foram comparados com 24 controles saudáveis, utilizando a fMRI BOLD e a MRS	pgACG	Houve ↓Gln/Cr, mas não do Glu no subgrupo com MDD associado com anedonia. O Glu/Cr e NAA correlacionaram com ausência de resposta BOLD mediante a estimulação emocional no MDD. No grupo controle, o ↑ GABA foi correlacionado com resposta com ausência resposta BOLD mediante a estimulação emocional.	O pgACC é parte do “ <i>default-mode network</i> ”. Um padrão de ativação neuronal aberrante no pgACG em pacientes anedônicos na MDD são associados disfunção glutamatérgica. (CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(PORTELLA et al., 2011)	Foram comparados: a) 45 pacientes com MDD (10 estavam no primeiro episódio MDE; 16 pacientes com MDD remitido-recorrente, definido como 3 ou mais episódios de MDE e atualmente eutímicos); b) 19 MDD crônicos (duração de mais 2 anos de MDD que não responderam ao tratamento antidepressivo; c) 15 controles saudáveis. O grupo crônico, e recorrente tinha mais mulheres do que no grupo de primeiro episódio e no grupo controle	vmPFC	↓Glu nos grupos de MDD remitida-recorrente e MDD crônica quando comparado com os grupos de primeiro episódio e controle. O Glu foi negativamente correlacionado com a duração da doença; ↑Cho no grupo dos pacientes crônicos, correlacionando-se positivamente com o duração da doença; ↓NAA nos grupos com MDD remitida-recorrente e MDD crônicas, nos quais se associaram à instalação mais precoce de início da doença ao longo da vida	Anormalidades nos níveis de Glu, Cho e NAA são consistentemente relacionadas ao curso da MDD, sustentando a hipótese que há disfunção celular, sobretudo na glia, na região vmPFC
(KONDO et al., 2011)	Metanálise que avaliou 18 estudos de MRS em crianças e adolescentes	Várias regiões	↓Glx, ↓NAA e ↑Cho	Alterações neuroquímicas na população pediátrica se assemelham as dos adultos.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(CAVERZA SI et al., 2012)	Revisão sistemática que avaliou 15 trabalhos de estudos de intervenção	Várias regiões	Alterações diversas de NAA, Glu e Cho com intervenções terapêuticas	Forte evidência de correlações entre alterações destes metabólitos após intervenções terapêuticas, farmacológicas ou de estimulação. Ressalta a heterogeneidade dos estudos de MRS
(GRIMM et al., 2012)	14 pacientes pareadas com voluntárias saudáveis. As pacientes foram seguidas por 4 semanas com tratamento antidepressivo (SSRI=78 %; SNRI= 28%; TA=28% e AT=57%)	dIPFC esquerdo dACG	a) comparando os pacientes com MDD e as voluntárias saudáveis: ↑Glu no dACG no grupo MDD. Sem alterações para dIPFC; b) comparando os respondedores com não respondedores à terapia farmacológica dentro grupo MDD: ↑Glu basal no dIPFC previa a resposta e ↑dACG previu não respondedores; C) Nos respondedores ocorreu, ↑Glu após o tratamento quando comparado aos níveis basais	Padrões de concentração do Glu em certas regiões podem prever a resposta ao tratamento; Após o tratamento houve ↑Glu no dIPFC

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(LUYKX et al., 2012)	Metanálise que avaliou 26 estudos	Todas as regiões de diferentes estudos juntas; o ACG e PFC (todas as áreas do PFC-dorsolateral e medial)	↓Glx no ACG e no PFC; ↓Glx em todas as regiões cerebrais nos pacientes com MDD	O Glu deve ser considerado um marcador do MDD, sendo a via glutamatérgica um potencial alvo terapêutico. A ↓Glx no PFC e no ACG são compatíveis com estudos prévios. No ACG pode indicar sua hipofuncionalidade na MDD
(SÖZERI-VARMA et al., 2013)	21 pacientes com MDD leve e 18 pacientes com MDD moderado, no primeiro episódio e livres de medicação, pareados com 16 controles saudáveis	PFC	↓NAA/Cr no grupo com MDD moderado tiveram do que no grupo controle; Não ocorreram diferenças entre o MDD leve e o controle	A gravidade do MDD pode afetar a função e a viabilidade neuronal.
(LAPIDUS et al., 2014)	11 adultos com MDD pareados por sexo e idade. A anedonia foi avaliada combinando o critério do DSM-IV-TR de depressão e a escalas de fadiga	OCC	Correlação inversa entre anedonia e GSH ($r=-0.55$, $p=0.01$)	O estresse oxidativo estaria relacionado a patofisiologia da anedonia e do MDD

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(TAE et al., 2014)	21 mulheres com MDD sem tratamento foram pareadas por idade com 26 mulheres saudáveis. Posteriormente as pacientes foram tratadas com SSRI e SNRI, sendo a MRS repetido depois de 9 a 10 meses, em 10 pacientes e 15 controles	pgACG	Os grupos não apresentaram diferenças antes do tratamento. As pacientes com MDD apresentaram pequena melhora clínica. Houve ↓NAA/Cr no grupo MDD ao longo do seguimento. Os valores de NAA/Cr apresentaram uma associação logarítmica negativa com o tempo de duração da doença	A progressiva ↓NAA/Cr mesmo após o tratamento, sugere que a MDD esteja relacionada com degeneração neural e disfunção do pgACG
(LIRNG et al., 2014)	16 pacientes com MDD e migrânea foram comparados com 14 pacientes com MDD. Os pacientes foram recrutados de um serviço terciário de manejo de cefaleias	dIPFC bilateral	↑Myo no dIPFC bilateral nos pacientes com MDD	Sugere-se uma potencial disfunção glial na MDD associada com migrânea.
(GODLEWSKA; NEAR; COWEN, 2015)	39 pacientes com MDD comparados com 31 controles saudáveis; Posteriormente o grupo MDD foi tratado com escitalopram 10 mg/dia, sendo repetido a MRS, e estabelecida uma comparação antes e após o uso da medicação	OCC	a) comparando MDD com controles: ↓GSH no grupo MDD; não houve diferença entre GABA, Glu e Gln. b) após 6 semanas de tratamento, com melhora clínica, não houve alteração os do metabólitos	Os resultados sugerem que o uso de SSRI podem ser um fator confundidor; baixos níveis de GSH podem representar estresse oxidativo no MDD.

(CONTINUA)

Estudos de MRS	Amostra	Região estudada	Alteração dos metabólitos	Conclusões dos estudos
(LIU et al., 2015)	22 mulheres com PMDD foram pareadas com 22 controles durante a fase lútea do ciclo menstrual	ACG, mPFC e núcleos da base à esquerda	↑Gx/Cr no grupo PMDD em relação ao controle no ACG e mPFC; ↓GABA/Cr no grupo PMDD em relação ao controle nas três regiões	A PMDD está relacionada com alteração dos dois sistemas neurotransmissores e seus metabolismos. Os autores também sugerem que os neuroesteróides sejam avaliados.
(ZHANG et al., 2015)	17 mulheres com MDD pareadas com 19 voluntárias controle	WM ventral PFC bilateralmente	↓Cho/Cr nos pacientes pré-tratamento quando comparados ao grupo controle. Após 12 semanas de tratamento, os valores de Cho/Cr foram maiores quando comparados ao pré-tratamento	A WM ventral PFC é importante na fisiopatologia da MDD. Sugere-se uma disfunção glial. O Antidepressivos aumentam a atividade glial e auxiliam na reestruturação neural e glial.
(CONCLUSÃO)				

Legenda: MDD: Transtorno depressivo maior; MDE: episódio depressivo maior; BAD: transtorno afetivo bipolar; WM (*white matter*, WM): substância branca dIPFC: córtex pré-frontal; ACG: giro do cíngulo anterior; PFC: córtex pré-frontal; vmPFC: córtex pré-frontal ventromedial; vlPFC: córtex pré-frontal ventrolateral; dmPFC: córtex pré-frontal dorsomedial; mPFC: córtex pré-frontal medial; OCC: córtex occipital; rTMS: estimulação magnética transcraniana repetida; ECT: eletroconvulsoterapia; pgACG: área pré-genua do giro do cíngulo anterior; PMDD : Transtorno disfórico pré-menstrual. GSH: Glutathione; SSRI: Inibidor seletivo da recaptura de serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI); SNRI: Inibidor seletivo da recaptura de serotonina e noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI); TA: Antidepressivo tricíclico (*Tricyclic Antidepressants*, TA); AN: Neurolépticos atípicos (*Atypical Neuroleptics*, AN).

Embora o MDD já tenha sido objeto de várias investigações por técnicas de neuroimagem, inclusive de MRS, é importante salientar que na literatura científica atual os estudos de neuroimagem na PPD são raros, sobretudo os estudos com MRS.

Até o momento, existem apenas dois estudos de MRS em PPD. Um deles, utilizando RM 2.1 Tesla, avaliou os níveis de GABA em regiões occipitais em três grupos: PPD, HP, e mulheres saudáveis fora do ciclo gravídico puerperal na fase folicular do ciclo menstrual. Foi evidenciado redução do GABA occipital e da allopregnanolona no grupo de mulheres no pós-parto (HP e PPD) no sexto mês de puerpério em comparação com as mulheres saudáveis na fase folicular. Não houve correlação entre o GABA occipital com os níveis séricos allopregnanolona, pregnanolona, estradiol e progesterona, não sendo possível verificar as influências destes neuroesteróides na neuroquímica do OCC (EPPERSON et. al., 2006).

Outro estudo, utilizando RM de 3.0 Tesla, com desenho em caso-controle, identificou aumento dos níveis de glutamato no córtex pré-frontal medial em 12 mulheres com PPD, pareados com 12 mulheres saudáveis no mesmo tempo de puerpério (MCEWEN et al., 2012). Assim, apesar dos avanços das técnicas de RM e da MRS no MDD, há uma enorme lacuna quanto aos estudos de neuroimagem na PPD, especialmente os de MRS.

Assim, este trabalho é um estudo inédito, e o primeiro a explorar a neuroquímica do ACG bilateral e do dIPFC esquerdo em mulheres puérperas, comparando mulheres saudáveis com puérperas com depressão periparto

1.9 Justificativas

O MDD é um dos mais prevalentes e incapacitantes dos transtornos mentais, e seus aspectos epidemiológicos, clínicos e neurobiológicos vêm sendo extensivamente estudados. Apesar de muitos avanços, as bases biológicas deste transtorno ainda não foram esclarecidas. Além disto, o MDD não é uma entidade clínica única, sendo a PPD um dos seus subtipos. A PPD é altamente prevalente, traz prejuízos significativos para a mulher e sua família, além de interferir

no desenvolvimento da criança.

É improvável que uma única hipótese possa explicar a etiologia da PPD. Uma interação complexa entre hormônios, neurotransmissores e fatores genéticos e ambientais deve estar envolvida na sua etiologia. Todavia os estudos de neuroimagem dos estados depressivos pós-parto ainda são escassos, sobretudo os que identificam alterações neuroquímicas que possam estar associadas à este fenômeno. Assim, seus substratos neuroquímicos são pouco conhecidos. Nos últimos anos, os transtornos depressivos se tornaram objeto de investigações por várias técnicas de neuroimagem por ressonância magnética. No entanto, existe uma enorme lacuna na literatura em relação aos estudos de neuroimagem em PPD, sobretudo os que utilizam a MRS.

Desta forma, não é possível afirmar se as alterações encontradas no MDD fora do período puerperal nos estudos de neuroimagem guardam algum paralelo com as encontradas na PPD. O estudo das alterações neuroquímicas por ressonância magnética em PPD auxiliará tanto na investigação dos processos etiopatogênicos e fisiopatológicos da PPD quanto na investigação a respeito das características biológicas específicas que este tipo de transtorno de humor possa apresentar em relação às formas não puerperais de transtornos depressivos.

1.10 Hipóteses

Este estudo teve um caráter exploratório para comparar as diferenças neuroquímicas entre os grupo HP e o grupo PPD, nas regiões do dlPFC e ACG.

Assim, em decorrência da revisão de estudos prévios da literatura hipotetizamos que existam diferenças neuroquímicas entre os grupos PPD e HP, sobretudo quanto à estes metabólitos. Especificamente, esperamos encontrar:

- 1) O Glu e a Gln (representados no grupo Glx), em valores absolutos ou normalizados pela Cr por representarem o metabolismo glutamato/glutamina/GABA, podem fornecer indícios do metabolismo glutamatérgico, além de traduzirem aumento ou redução da atividade cortical. Hipotetiza-se que o Glu e o Glx estejam reduzidos nas regiões do dlPFC esquerdo e no ACG bilateral no grupo PPD, quando

comparado ao grupo HP, indicando disfunção da neurotransmissão glutamatérgica e da atividade metabólica entre astrócitos e neurônios, além de uma redução da atividade cortical no grupo PPD. Tais achados são frequentes nos estudos de MDD, sobretudo nos estudos de MRS que utilizam um tempo de eco curto e com alto campo, permitindo a discriminação do Glu, da Gln e mesmo do GABA.

2) Pelo significado do NAA enquanto marcador da integridade neuronal, hipotetiza-se que esteja diminuído no dIPFC esquerdo e no ACG bilateral do grupo PPD quando comparado ao grupo HP, representando tanto uma perda ou lesão da integridade neuronal, como também, uma disfunção metabólica neuronal no grupo PPD. Tais alterações são frequentemente encontradas nos estudos em MDD, sobretudo no PFC;

3) Sendo a Cho um marcador tanto do “*turnover*” de membrana lipídica, de perda ou proliferação celular, quanto de transdução sináptica, visto ser fonte de fosfatidilcolina e diacilglicerol, um segundo mensageiro, espera-se encontrar nas duas regiões do grupo PPD quando comparado ao grupo HP: um aumento, enquanto indicativo de proliferação glial em resposta à perda neuronal; ou uma redução, enquanto marcador da transdução sináptica;

4) Já o aumento do Myo sugere um aumento da células da glia. Isto ocorreria com danos do tecido neuronal e consequente proliferação da glia. Com base em alguns estudos prévios de MRS em MDD, talvez se possa encontrar um aumento em ambas as regiões corticais estudadas no grupo PPD em comparação ao grupo HP, embora as evidências prévias sejam menores neste sentido;

5) A Cr, é um marcador das reservas de fosfato podendo traduzir aumento ou diminuição da atividade energética neuroglial. Seus níveis tendem a aumentar conforme o avanço da idade, sobretudo em populações idosas. Com base em estudos prévios de MRS, uma outra interpretação é que se pode encontrar uma diminuição ou um aumento se as áreas corticais estiverem respectivamente com maior ou menor metabolismo energético;

No entanto, as evidências para estas tendências da Myo e Cr são mais escassas na literatura do que as alterações do complexo do Glu, NAA e da Cho, quando os grupos de MDD são comparados aos grupos controles.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Trata-se de um estudo exploratório inicial com o objetivo geral de avaliar por MRS o perfil metabólico no giro do cíngulo anterior (ACG) bilateral e no córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) esquerdo na depressão periparto, estudando dois grupos: puérperas saudáveis (HP) e puérperas com depressão periparto (PPD). Especificamente, pretendeu-se:

- 1) Avaliar as diferenças neuroquímicas entre os grupos PPD e HP no dlPFC esquerdo;
- 2) Avaliar as diferenças neuroquímicas entre os grupos PPD e HP no ACG bilateral;

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Cenário e contexto

Este estudo é complementar ao projeto “Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de neuroimagem nos estados depressivos pós-parto” (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP-FMRP-USP, processo HCRP n° 5560/2011, financiado por reserva técnica e recursos complementares de projetos FAPESP, processos n° 2007/03685-3 e 2010/09066-6) e ao projeto “Interação Genético-Ambiental nos Estados Depressivos Pós-Parto” (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP-FMRP-USP, processo HCRP n° 5169/2010, financiado pela FAPESP, processo n° 2010/09066-6.). Estes estudos, obtiveram suas participantes de um grande projeto temático “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras (Birth Cohorts in Two Brazilian Cities – *Brazilian, Ribeirão Preto and São Luís Birth Cohort Studies*, BRISA), aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCRP-FMRP-USP, processo n° 11157/2008, e financiado pela FAPESP processo n° 2008/53593-0).

De acordo com o protocolo original do BRISA, foram recrutadas numa amostra de conveniência, 1.370 gestantes que estavam matriculadas em serviços ambulatoriais de cuidados pré-natais na cidade de Ribeirão Preto/SP, com feto único e que realizaram uma ultrassonografia com menos de 20 semanas datando a idade fetal, sendo oriundas de serviços públicos (predominantemente) ou privados. Foram entrevistadas entre 22 a 25 semanas de gestação, quanto às variáveis socioeconômicas, rede de suporte, e acompanhadas durante o período gestacional quanto à problemas de saúde ginecológicos, obstétricos e mentais como parte do protocolo original. Foram reavaliadas no parto quanto à idade gestacional, paridade, tipo de parto, sendo coletadas informações quanto ao gênero e condições clínicas do recém-nascido (DA SILVA et al., 2014).

O estudo “Interação Genético-Ambiental nos Estados Depressivos Pós-Parto” pretendia avaliar a associação entre fatores ambientais e biológicos com sintomas depressivos ao longo do primeiro ano de puerpério nestas mulheres de Ribeirão Preto provenientes do estudo do BRISA. Inicialmente, este estudo avaliou as

puérperas por entrevista telefônica, utilizando como instrumento de “screening” a escala de depressão pós-parto de Edinburgh (*Edinburgh Postpartum Depressive Scale*, EPDS). A EPDS aplicada pelo telefone apresentou um bom valor preditivo (FIGUEIREDO et al., 2014). Posteriormente, as puérperas com um screening positivo para PPD (EPDS $\geq$ 10, n=257) foram pareadas com puerpéras consideradas controles (EPDS<10, n=239) e convidadas para uma avaliação psiquiátrica diagnóstica estruturada e com escalas psicométricas (FIGUEIREDO et al., 2014). Uma parcela significativa das mulheres recusaram a entrevista diagnóstica, restando 199 participantes para este estudo (FIGUEIREDO et al., 2014).

O projeto “Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de neuroimagem nos estados depressivos pós-parto”, e o presente estudo “Disfunção neuroquímica na depressão periparto” concomitantemente contariam com esta amostra de 199 puérperas. No entanto, para o presente estudo de disfunção neuroquímica na depressão periparto, houve perda de contato com 15 participantes, restando uma amostra de 184.

A partir do banco de dados dos estudos em andamento as puérperas de Ribeirão Preto que ainda estavam em tempo de serem submetidas aos protocolos deste presente estudo foram contatadas por telefone e convidadas a serem submetidas à uma entrevista psiquiátrica até no máximo em duas semanas antes de realizarem a MRI. As participantes do presente estudo foram recrutadas dos projetos em andamento, por contato telefônico, realizado com 184 puérperas, sendo que as que aceitaram o convite foram agendadas para avaliação e exame MRS no HCRP-FMRP-USP

Embora as participantes fossem orientadas no termo de consentimento apresentado pelo projeto “Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de neuroimagem nos estados depressivos pós-parto” quanto à possibilidade de realização da MRI, desconheciam os critérios de inclusão e exclusão, evitando-se a sugestibilidade e um viés de seleção, no intuito de realizar o exame de MRI, popularmente visto como um exame sofisticado.

Assim sendo, a população fonte deste trabalho foi representada por puérperas provenientes de uma coorte de conveniência das maternidades de Ribeirão Preto,

sendo a maioria pertencente ao sistema público de saúde, razão pela qual se esperava maior homogeneidade sócio demográfica.

Este estudo possuiu um delineamento observacional e transversal em que foram usados métodos clássicos de entrevista, aplicação de instrumentos diagnósticos, escalas psicométricas, questionários sócio demográficos, medidas antropométricas e a realização seccionalmente ao exame neuroimagem. As puérperas foram seguidas clinicamente por um período de seis meses após a MRI.

A obtenção de dados ocorreu no período de 12 de março de 2013 a 03 de outubro de 2013, no HCRP-FMRP-USP. O autor esteve presente em todas as etapas do estudo. Realizou a seleção participantes e seleção de grupos, aplicou os instrumentos diagnósticos, os questionários e escalas, acompanhou a realização de toda MRI e da MRS, assim como a análise de espectroscopia, organizou os bancos de dados, conduziu a análise estatística e realizou o seguimento médico ambulatorial das participantes.

3.2 Amostra de participantes

Pretendia-se recrutar da amostra de 184 participantes contatadas, ao menos cerca de 30 participantes com PPD e 30 participantes HP para um estudo exploratório inicial e inédito

3.2.1 Critérios de inclusão

Puérperas, com gravidez única, com parto realizado em maternidades da cidade de Ribeirão Preto, com até cerca de 180 dias de puerpério.

3.2.2 Critérios de exclusão

- i. Não ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido no projeto “Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de neuroimagem nos estados depressivos pós-parto”;
- ii. Condições médicas gerais com possível repercussão anatômica ou funcional no sistema nervoso central;
- iii. Uso de medicações e substâncias possivelmente causadoras de depressão secundária ou de conhecido efeito no CNS, com exceção dos contraceptivos hormonais;
- iv. Qualquer outro diagnóstico do eixo I da DSM-IV-TR que não fosse transtorno depressivo (exceto os transtornos de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, e fobia simples, em função da elevada prevalência e comorbidade na população em geral, mas que sejam de natureza leve e não estejam em tratamento farmacológico);
- v. Contraindicações para exame de MRI, tais como próteses de metal, clipe de aneurisma cerebral, implante coclear, marca-passo cardíaco, claustrofobia, peso maior que 150 kg;

3.2.3 Definição do grupo de referência de puérpera saudável (HP)

- i. Não possuir quadro atual de MDD;
- ii. Pontuação na EPDS menor que 12;
- iii. Pontuação na escala de Hamilton de 17 itens para depressão (*Hamilton Depression Rating Scale 17-Item Version Score*, 17-HAM-D) menor que 8;

3.2.4 Definição do grupo de depressão periparto (PPD)

- i. Apresentar MDD com início na gestação e/ou até cerca de 180 dias de puerpério;
- ii. Pontuação EPDS maior ou igual a 12;
- iii. Pontuação 17-HAM-D maior ou igual a 8.

3.3 Instrumentos de avaliação

Para a composição da amostra foram realizados: 1) Uma primeira entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID-I) e fundamentada no diagnóstico multiaxial do DSM-IV-TR junto à aplicação de questionários e escalas psicométricas (detalhes abaixo) por psiquiatras e psicólogos devidamente treinados e experientes em transtornos do humor; 2) Para as participantes que se adequavam aos critérios propostos, um outro convite foi feito por contato telefônico para a realização de uma segunda entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID-I) e avaliação clínica fundamentada no diagnóstico multiaxial do DSM-IV-TR junto à aplicação dos mesmos questionários e escalas psicométricas por psiquiatras e psicólogos treinados e experientes, e seccionalmente à realização do exame MRI; 3) As participantes foram seguidas clinicamente por um período médio de seis meses. As duas avaliações e o seguimento proporcionariam um diagnóstico em psiquiatria considerado como “*gold standard*” (FIRST et al., 1997).

Também, buscou-se um intervalo mínimo entre o primeiro contato com a participante e o dia da realização da RM, evitando-se surgimento de intercorrências ambientais e clínicas, e eticamente, mantendo os casos com MDE leve a moderados ainda virgens de tratamento no dia da MRS. E, os casos graves ainda que com tratamento instituído, eram priorizados para a MRS, mas sem tempo para a medicação atingir o estágio de equilíbrio farmacocinético e a ação farmacodinâmica. O seguimento clínico oferecido às pacientes com PPD após obtenção dos dados, possibilitou um terceiro refinamento das condições clínicas.

3.3.1 Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV-TR (SCID-I)

A confirmação ou exclusão do diagnóstico de um episódio depressivo foi feita por meio da aplicação da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, versão clínica – SCID-CV (FIRST et al., 1997), traduzida e adaptada para o português SCID-I (DELBEN et al., 2001) que se constitui numa entrevista clínica estruturada para o diagnóstico do eixo I da DSM-IV-TR. Também auxiliou na divisão entre sintomas que se iniciaram na gestação, ou no puerpério, na separação entre MDE com características melancólicas ou atípicas, com e sem sintomas psicóticos.

3.3.2 Escala de depressão pós-parto de Edimburgo (EPDS)

A ocorrência de sintomas depressivos no pós-parto foi verificada pela EPDS (COX; HOLDEN; SAGOVSKY, 1987), traduzida e adaptada para o português (SANTOS et al., 2007). Foi utilizada como instrumento de auxílio na separação de sujeitos controles (HP) e casos (PPD), e também na quantificação da sintomatologia depressiva. (WISNER et al., 2013) (ANEXO A). É um instrumento auto aplicável composto de 10 itens, pontuados de 0 a 3, de acordo com a presença ou a intensidade do sintoma. As proposições cobrem sintomas psíquicos como humor depressivo, auto desvalorização, sentimentos de culpa, ideias de morte ou suicídio, perda do prazer em atividades anteriormente consideradas agradáveis, fadiga, diminuição da capacidade de pensar, de concentrar-se ou de tomar decisões, além de sintomas fisiológicos (insônia ou hipersonia) e alterações do comportamento (crises de choro). A somatória dos pontos perfaz escore de 30, sendo considerado de sintomatologia depressiva, uma pontuação com bom valor preditivo positivo e negativo, a igual ou superior a 12, como definido na validação da escala em uma amostra brasileira (SANTOS et al., 2007).

3.3.3 Escala de Hamilton de 17 itens para depressão (17-HAM-D)

Para classificar episódios depressivos como leves, moderados, e graves, e como instrumento de auxílio na composição da amostra, foi utilizada a 17-HAM-D (HAMILTON, 1960), traduzida, adaptada e validada para o português (CARVALHO et al., 1993). Trata-se de um instrumento de heteroavaliação, destinado ao registro da gravidade de sintomas depressivos, com pontuação variando de 0 a 50 pontos. (ANEXO B). A 17-HAM-D também pode ser utilizada de forma categorial: a) MDE grave: pontuação maior ou acima de 25; b) MDE moderado: entre 18 a 25; c) MDE leve: entre 8 a 17; d) menores ou iguais à 7 que não possuam relevância clínica (DEL PORTO, 1989).

3.3.4 Inventário de ansiedade de Beck

O inventário de ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory*, BAI¹) (BECK et al., 1988), traduzido, adaptado e validado para a população brasileira (CUNHA, 2001). foi empregado tanto quanto instrumento de auxílio diagnóstico para os transtornos ansiosos quanto para quantificação de sintomas ansiosos concomitantes aos MDEs. É um instrumento auto administrado, composto por 21 itens que avaliam os sintomas de traço de ansiedade, pontuados de 0 a 3. Sua pontuação total varia de 0-63 pontos.

3.3.5 Dominância hemisférica cerebral

Para definição da lateralidade, foi utilizada a aplicação do questionário de lateralidade de Edimburgo (OLDFIELD, 1971). Trata-se de um método simples, breve, quantitativo para estimar a lateralidade do indivíduo baseado num total de 10 itens questionando o uso da mão direita ou esquerda em determinadas ações. Nesse instrumento, é marcado (++) para a tarefa realizada exclusivamente com um membro e (+) em cada tarefa realizada utilizando a mão direita ou a esquerda. Seguem-se algumas somas simples e a interpretação (ANEXO C)

3.3.6 Nível socioeconômico

A classe socioeconômica dos voluntários será avaliada pelo Critério de Classificação Socioeconômica Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2008), baseado no levantamento Socioeconômico de 2000. (ANEXO D) É composta de duas partes, posse de itens, referente ao pertence material da família e o grau de instrução do chefe da família.

¹ O BAI não consta nos anexos em respeito art. 18 da Resolução 002/2003 do Conselho Federal de Psicologia, a qual dispõe que alguns instrumentos, incluindo o BAI estão restritos a psicólogos regularmente inscritos em Conselho Regional de Psicologia.

3.3.7 Avaliação da função global

A avaliação da função global (*Assessment of Global Function*, AGF), enquanto eixo V do DSM-IV-TR foi utilizado como medida da prejuízo global. (ANEXO E)

3.3.8 Aquisição da MRS

As imagens de MRS foram adquiridas na seção de Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP-FMRP-USP), utilizando o aparelho de RM de 3.0 Tesla (Philips, Achieva, The Netherlands). Empregou-se uma bobina receptora de “*phased-array*” de 8 canais para cabeça. O protocolo de aquisição das imagens incluiu:

- i. Sequência de imagens volumétricas ponderadas em T1–3D MPRAGE, com voxel isotrópico de 1mm³;
- ii. Sequência TSE T2 axial com 3 mm de espessura;
- iii. Sequência FLAIR coronal com 5 mm de espessura;
- iv. Aquisição da espectroscopia: O protocolo de aquisição da MRS ocorreu por meio de uma sequência do tipo “*point-resolved spectroscopy*” (PRESS) de voxel único com os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) de 1500 ms, tempo de eco (TE) de 31 ms, “*shimming*” automático de primeira e segunda ordem, largura de banda de 2000 Hz, 2048 pontos e 128 médias. Dois voxels foram adquiridos com a mesmos parâmetros, porém, em posições e com dimensões diferentes, sendo que: 1) um voxel de 3 x 2 x 1 cm (6 cm³) foi posicionado no cíngulo anterior bilateral; 2) e um voxel de 2 x 2 x 2 cm (8 cm³) foi posicionado no córtex pré-frontal dorsolateral do hemisfério esquerdo.

Para o posicionamento dos VOIs, foram utilizadas sequência estrutural nos três planos ortogonais (coronal, axial e sagital), ponderadas em T1 e T2.

O VOI no ACG bilateral foi posicionado na região correspondente das áreas de Brodmann 24a e porções da área 24b, evitando-se a sobreposição com o ramo da artéria anterior e a interferência do ar no seio frontal.

O VOI no dIPFC esquerdo foi posicionado na região correspondente às áreas 9 e 46 de Brodmann, usando o sulco frontal superior, a fissura lateral e o joelho do corpo caloso como referências anatômicas e evitando-se interferência do ar no seio frontal. Os técnicos possuíam fotografias ilustrativas e gravaram as imagens no formato “.JPG” para documentação do posicionamento do VOI. O Tempo total de aquisição da MRS foi de 45 min. Abaixo a figura 6 ilustra o posicionamento dos VOIs.

Figura 6 - Posição do VOI no ACG bilateral, no dIPFC esquerdo e exemplos de espectros adquiridos nestas regiões. A: Três cortes ortogonais obtidos na sequência 3D-T1-w, usados para a localização anatômica do dIPFC esquerdo com o VOI posicionado; B: Um espectro adquirido (linha preta) e seu ajuste (linha vermelha) com o VOI posicionado (retângulo laranja) no dIPFC esquerdo de uma participante do grupo HP; C: VOI posicionado no ACG bilateral; D: Um espectro adquirido de uma participante do grupo PPD no ACG. Os gráficos de espectroscopia individuais possuem poucas diferenças. Os resultados obtidos advêm da comparação de grupos. Figura construída pelo autor a partir do banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

3.4 Processamento da espectroscopia

Os dados foram adquiridos usando a técnica de espectroscopia, sendo avaliados quanto à qualidade por dois especialistas. Cada espectro foi processado e analisado usando o programa de computador Linear Combination Model (LCModel, Versão 6.2-2B) que realiza uma rotina de ajuste numérico usando como referência um conjunto de espectros característicos (PROVENCHER, 1993). Da aplicação deste programa, independente do operador, são obtidas as concentrações de diversos metabólitos baseadas na área sob os picos e considerando a água como referência interna. Somente metabólitos com nível adequado de confiança (isto é, metabólitos com valor médio global de Cramer-Rao Lower Bound menor que 20%,

de acordo com as recomendações do próprio LCModel) foram incluídos na análise. O processamento de dados incluiu a correção de fase (de primeira e segunda ordem) e frequência para cada aquisição da MRS, removendo os resíduos usando o sinal de água como referência.

Como forma de expressar a concentração com referências interna à relativa à água, aqui designada de “concentração absoluta”. Esta última foi modificada a partir do valor reportado no LCmodel que é relativo somente à substância branca.

O LCModel considera como padrão uma concentração de água igual à existente na substância branca (<http://s-provencher.com/pub/LCModel/manual/manual.pdf>, pág. 129). Porém, o volume de interesse ou voxel de onde provém o sinal é composto por diferentes tecidos aqui divididos em compartimentos espaciais diferentes, compostos de líquido (*Cerebrospinal Fluid*, CSF), substância cinzenta (*Gray Matter*, GM) e substância branca (*White Matter*, WM), com conteúdos de água distintos, diferenciáveis por MRI (KNIGHT-SCOTT et al., 2003; KREIS; ERNST; ROSS, 1993).

Para isso realizou-se as segmentações descritas a seguir. A imagem 3D foi utilizada para obter mapas de distribuição de probabilidade destas três classes de tecidos ou compartimentos. Estes mapas foram determinados utilizando o software SPM 8.0 (MEMBERS & COLLABORATORS OF THE WELLCOME TRUST CENTRE FOR NEUROIMAGING, 2015), executado como uma toolbox do Matlab 7.0. Em cada um dos casos, após a segmentação na imagem 3D foi necessário localizar cada um dos VOIs selecionados na espectroscopia. A correção com a fórmula 1 abaixo possibilitou o ajuste das concentrações dos metabólitos fornecidas pelo LcModel ($M_{\text{metabolite}}^{\text{LCmodel}}$) para cada uma das participantes, considerando individualmente a fração volumétrica de água para cada compartimento (F_s) nos VOIs obtidos dos mapas de probabilidades.

Fórmula 1 – Ajuste da concentração do metabólito

$$M_{\text{metabolite}} = \frac{M_{\text{metabolite}}^{\text{LCmodel}}}{\rho_{\text{water}}^{\text{WM}}} \cdot \frac{\sum_{s=\text{CSF, WM, GM}} \rho_{\text{water}}^s \cdot F_s}{(1 - F_{\text{CSF}})}$$

Nesta, o índice s representa os três compartimentos fisiológicos (CSF, WM, GM). Aqui ρ_{water}^s e a F_s são a densidade relativa da água e a fração volumétrica, respectivamente, no compartimento s , sendo que a densidade relativa da água deve estar no denominador (<http://s-provencher.com/pub/LCModel/manual/manual.pdf>, pág. 128). No presente trabalho nós assumimos: $\rho_{\text{Water}}^{\text{CSF}} = 0,97$; $\rho_{\text{Water}}^{\text{WM}} = 0,65$; $\rho_{\text{Water}}^{\text{GM}} = 0,78$ (ERNST; KREIS; ROSS, 1993).

3.5 Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi feito com o programa SAS® 9.2, (SAS INST, 2011). Para a análise exploratória inicial dos resultados dos valores dos metabólitos, realizou-se uma descrição das variáveis por meio de medidas síntese, gráficos descritivos, de frequência e de dispersão, bem como estudos de possíveis correlações.

Na comparação entre os grupos quanto às características sociodemográficas e clínicas, empregou-se os teste de Fisher e de Mann-Whitney, conforme a indicação.

Foram avaliados os níveis absolutos dos metabólitos do NAA, Glu, Gln, Glx, Cho, Myo e da Cr obtidos no dIPFC esquerdo e no no ACG bilateral.

Para comparar os grupos e verificar a influência das variáveis independentes, foi proposto um modelo de Análise de Covariância (ANCOVA), pertencente à classe dos modelos lineares generalizados, e, especificamente neste caso, aos modelos lineares múltiplos com variáveis “dummy”, utilizando-se das seguintes variáveis independentes: idade na gestação (anos), tempo de puerpério(semanas), efeito do

grupo (HP=0 versus. PPD=1), uso de contraceptivo hormonal combinado (Sim=0 versus Não=1), e uso de contraceptivo hormonal composto somente de progestágenos (Sim=1 versus. Não=0).

Neste modelo, os níveis do metabólitos são estimados por uma função $f(X) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$, sendo $f(X)$ o nível estimado do metabólito, α o intercepto, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$, os coeficientes estimados das covariáveis $X_1, X_2, \dots, X_n$ que interferem nos níveis dos metabólitos, e precisam ser controladas. O processo de modelagem dos dados por ANCOVA foi feito com as variáveis disponíveis com potencial significado biológico e clínico. Entre os modelos disponíveis, escolheu-se aquele com melhor coeficiente de determinação (R^2), que variando de 0 a 1 (0 a 100 %) informa o quanto da variabilidade de metabólito que é explicada pelas covariáveis do modelo. Esses modelos têm como pressuposto que seus resíduos tenham distribuição normal com média 0 e variância σ^2 . (JOHNSON; WICHERN, 1998; MONTGOMERY, 2000; SAS INST, 2011).

No modelo de ANCOVA específico deste estudo, foram cinco as covariáveis (X_n) que poderiam interferir no nível do metabólito, sendo estabelecido para cada uma delas os seus respectivos coeficientes de estimação (β_n), que são relevantes com valor $p \leq 0,05\%$, conseqüentemente para intervalo de confiança de 95 % que não contemple o valor nulo (zero). Desta forma, a estimativa do metabólito foi dada pela função $f(x) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5$, sendo α o intercepto e $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ e β_5 os coeficientes estimados das covariáveis X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 que interferem na estimativa do valor do metabólito que precisaram ser controladas. Ou seja, a estimativa de cada metabólito e suas covariáveis foi dado pela $f(x) = \alpha$ (intercepto) + $\beta_1 \cdot (X_1 = \text{efeito grupo, sendo HP=1 vs. PPD=0}) + \beta_2 \cdot (X_2 = \text{Idade na RNM}) + \beta_3 \cdot (X_3 = \text{tempo de puerpério em semanas}) + \beta_4 \cdot (X_4 = \text{efeito do grupo que usou anticoncepcional com progestágenos isoladamente, sendo Sim=1, Não=0}) + \beta_5 \cdot (X_5 = \text{efeito do grupo que usou anticoncepcional combinado com estrógenos + progestágenos, sendo Sim=0 e Não=1})$ (MONTGOMERY, 2000; SAS INST, 2011).

3.6 Aspectos Legais e de Bioética

No momento de sua admissão nas maternidades, as parturientes identificadas dentro das rotinas previstas nos projetos originais, foram contatadas pela equipe de pesquisadores envolvidos nestes projetos, quando os respectivos termos de consentimento livre e esclarecido foram apresentados e devidamente assinados. O presente estudo teve sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP-FMRP-USP (processo HCRP n° 10033/2013) (ANEXO F) em 13 de agosto de 2013, sendo solicitada e aceita à dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Isto porque o desenvolvimento do presente projeto ocorreu concomitantemente ao “Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e de neuroimagem nos estados depressivos pós-parto”, no qual a MRI já estava prevista, estando o termo de consentimento já assinado pelas participantes. O termo já previa o uso futuro dos dados clínicos, sócio demográficos e de neuroimagem e foram assinados por todos os participantes, que tiveram suas dúvidas esclarecidas quanto à todos os itens. Foram informadas que a não participação no estudo não traria prejuízos ao seguimento na instituição, que a qualquer momento poderiam solicitar informações quanto à sua condição clínica, assim como a sua exclusão do estudo, e que o sigilo e confidencialidade dos dados seriam mantidos.

A identificação dos casos de PPD, ou de outras condições psiquiátricas, foram prontamente manejadas pela oferta de tratamento médico e farmacológico e suporte psicossocial no serviço ambulatorial psiquiatria da enfermaria de internação breve (AREPIB), que prestava-se ao manejo ambulatorial e intervenção em situações de crise.

3.7 Previsão orçamentária

Os gastos referentes ao recrutamento de voluntárias e confirmação diagnóstica foram previstos em projetos financiados pela FAPESP (processos n° 2008/53593-0 e n° 2010/09066-6). Os recursos necessários para a realização da ressonância magnética foram financiados por reserva técnica e recursos complementares de projetos FAPESP (2007/03685-3; 2010/09066-6). Para outros gastos gerais deste projeto contou-se com recursos FAEPA-HCRP (338/2014).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Para a obtenção das participantes que atendessem aos critérios deste estudo, e aceitaram o convite, foram contatadas 184 participantes dos projetos em andamento. Deste grupo, 61 (33%) das participantes atendiam a todos os critérios de inclusão, não preenchiam quaisquer critérios de exclusão e tinham disponibilidade em participar do estudo.

As 123 (67%) restantes, foram excluídas pelas seguintes razões:

- 1) 26 (21%) puérperas por condições médicas gerais com possível repercussão anatômica ou funcional no sistema nervoso central, das quais: a) 12 apresentavam doença hipertensiva específica da gestação não controlada; b) 8 diabetes mellitus gestacional descompensada se prolongando para o período puerperal; c) 5 possuíam disfunção tireoidiana (hipo ou hipertireoidismo) gestacional sem compensação clínica; d) 1 tinha história de traumatismo crânio encefálico;
- 2) 13 (11%) estavam na vigência de uso de medicações e substâncias possivelmente causadoras de depressão secundária ou de conhecido efeito no CNS: a) 3 estavam em uso de corticoterapia; b) 10 em uso de sulpirida para auxiliar na amamentação;
- 3) 30 (24%) possuíam um outro diagnóstico do eixo I da DSM-IV-TR que não fosse transtorno depressivo (exceto os transtornos de ansiedade que fossem de natureza leve e não estavam em tratamento) ou estavam em uso de medicações psicotrópicas: a) 11 foram diagnosticadas com transtorno de ansiedade moderado a grave; b) 8 com MDD já em tratamento; c) 5 com síndrome de dependência substância psicoativa; d) 3 transtorno bipolar; e) 3 com transtornos psicóticos;
- 4) 25 (20%) apresentavam contra indicações para exame de MRI, sendo que: a) 17 estavam em uso de aparelho ortodôntico o que geraria artefato no exame de imagem; b) 2 possuíam peso acima de 150 kg; c) 6 apresentavam claustrofobia com dificuldade para realizar o exame de MRI;
- 5) 29 (24%) participantes não aceitaram o convite, argumentando que eram trabalhadoras ativas ou não dispunham de alguém para olhar seus filhos, e assim, não tinham disponibilidade pessoal para realizar o MRI.

Assim, foi possível obter apenas 61 (33%) participantes, sendo que 25 (41%) se enquadraram nas definições do grupo HP e 36 (59%) nas definições do grupo PPD, conforme apresentado pelo fluxograma na figura 7 abaixo.

Em relação ao grupo HP não ocorreram exclusões. No grupo PPD foram excluídas 3 participantes, pelos seguintes motivos: 1) pela constatação de uma virada maníaca preenchendo critérios para transtorno afetivo bipolar tipo I (BAD tipo I) ao longo do seguimento clínico no AREPIB, sendo manejado pelo autor; 2) pela identificação de síndrome de dependência à cocaína no seguimento do AREPIB, a qual havia ocultado o consumo da substância em todas as avaliações prévias à MRS, sendo a condição clínica manejada pelo autor; 3) alteração do exame de neuroimagem estrutural, sendo realizado novo MRI com contraste e seguimento pela neurologia e neurocirurgia, sendo diagnosticado neurocitoma grau II, abordado cirurgicamente. Restaram assim 58 participantes, sendo 25 (43%) do grupo HP e 33 (57%) do grupo PPD.

Figura 7 – Fluxograma de obtenção da amostra. HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; MRS: espectroscopia de prótons por ressonância magnética; BAD tipo 1: transtorno afetivo bipolar tipo 1; *: exclusão de espectros de inadequada qualidade técnica; dIPFC esquerdo: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; ACG: giro do cíngulo anterior; MRS dIPFC: espectros do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de adequada qualidade técnica; MRS ACG: espectros do giro do cíngulo bilateral de adequada qualidade técnica.

Dois especialistas independentes avaliaram a qualidade técnica dos gráficos de espectroscopia, e excluíram por má qualidade técnica: (a) 2 participantes do grupo HP e 3 participantes do grupo com PPD do subgrupo de MRS do dIPFC esquerdo, restando assim 54 gráficos de espectroscopia de boa qualidade, sendo 23 (43%) do grupo HP e 31 (57%) do grupo PPD; (b) 3 participantes do grupo HP e 2 participantes do grupo com PPD do subgrupo de MRS do ACG, restando assim 54 participantes, sendo 22 (41%) do grupo HP, e 32 (59%) do grupo de PPD.

4.2 Características sócio demográficas

Os resultados das comparações e as medidas síntese estão sumarizados nas tabelas 3 e 4.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de HP e PPD em relação às variáveis: idade na realização da MRS; tempo de puerpério em semanas na realização da MRS; tempo em dias entre o parto e a entrevista; escolaridade em anos completos; número de filhos; renda per capita; pontuação na classificação social. Encontrou-se diferença em relação: à variável tempo em dias entre a entrevista e a MRS que foi maior no grupo HP ($p < 0,01$), refletindo que as participantes com PPD atendidas no projeto realizavam mais precocemente o exame de MRS.

Ainda, com relação à idade no grupo geral, os valores mínimos e máximos foram respectivamente de 19 e 40 anos, com média (desvio padrão) de 28,29 (5,36), e mediana 29. O tempo de puerpério variou de 11 a 27 semanas no grupo HP e de 9 a 27 semanas no grupo PPD.

Tabela 3 - Características sócio demográficas quantitativas dos grupos HP e PPD.

Características sócio demográficas (média SD)	HP	PPD	p
	n=25	n=33	
Idade na MRS ¹	29,0 (6,0)	27,7 (4,8)	0,43
Tempo puerpério até MRS ²	19,3 (5,3)	18,5 (4,8)	0,58
Tempo ³ entre parto e entrevista	113,4 (30,3)	120,1 (33,9)	0,45
Tempo ³ entre entrevista e MRS	21,4 (17,4)	9,2 (14,7)	<0,01*
Escolaridade - anos completos	9,46 (2,73)	9,67 (1,8)	0,99
Número de Filhos	1,8 (0,7)	2,2 (1,2)	0,09
Renda per capita em R\$	449 (262)	374 (287)	0,17
Pontuação classificação social	20,6 (4,4)	21,12 (4,9)	0,13

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; ¹: em anos; ² em semanas; ³ em dias; p: valores de p obtidos pelos testes Mann-Whitney para variáveis quantitativas; *: assinala os valores $p \leq 0,05$ para o testes Mann-Whitney; n: número de participantes; SD ("Standard Deviation", SD): desvio padrão.

Não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação às variáveis: puerpério maior ou menor que 180 dias; situação conjugal, número de filhos, número de parceiros com os quais já teve filhos, se possui trabalho ativo, agrupamento nas classes sociais (B, C e D); situação conjugal (com ou sem companheiro); estado civil e número de filhos. Apesar das diferenças não serem significativas no teste de homogeneidade, observou-se na distribuição intragrupo PPD quando comparada à do intragrupo HP, uma percentagem maior de participantes: sem parceiros (15% VS. 8%), que tiveram filhos com dois parceiros (28% VS. 8%), apresentaram um número maior ou igual a 3 filhos (33% VS. 16%) e são trabalhadoras ativas (47% VS 32%).

Encontrou-se diferenças estatisticamente significativas com relação ao número de moradores no mesmo domicílio entre o grupo de HP e PPD ($p = 0,04$). No grupo PPD, cerca de 23 (70%) das participantes possuíam um número de moradores no domicílio maior ou igual a cinco, enquanto no grupo HP este número era 6 (24%).

Tabela 4– Características sócio demográficas categóricas dos grupos HP e PPD.

Características sócio demográficas	HP		PPD		p
	n=25	100%	n=33	100%	
Puerpério					0,99
Menos que 180 dias	22	88%	29	88%	
Mais que 180 dias	3	12%	4	12%	
Pessoas no mesmo domicílio					0,04*
3	7	28%	6	18%	
4	13	52%	8	24%	
5	3	12%	12	36%	
6	0	0%	4	12%	
7	1	4%	1	3%	
8	1	4%	2	6%	
Situação conjugal					0,69
Com companheiro	23	92%	28	85%	
Sem companheiro	2	8%	5	15%	
Nº de parceiros com quem teve filhos					0,09
1	23	92%	23	72%	
2	2	8%	9	28%	
Perdas ¹	-	-	1	-	
Número de filhos					0,26
1	9	36%	10	30%	
2	12	48%	12	36%	
3	4	16%	5	15%	
4	0	0%	5	15%	
5	0	0%	1	3%	
Trabalhadora ativa					0,29
não	17	68%	17	53%	
sim	8	32%	15	47%	
Perdas	-	-	1	-	
Classe social²					0,99
B (B1-B2)	10	40%	14	42%	
C (C1-C2)	13	52%	16	48%	
D	2	8%	3	9%	

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; na linha de cada uma das variáveis categóricas, foram colocados o número de dados que foram coletados, sendo inclusive consideradas as perdas, e que se somados, corresponderiam à 100% para cada uma destas variáveis; p: valores de p obtidos pelos testes de Fisher para as variáveis categóricas; *: assinala os valores $p \leq 0,05$; n: número de participantes; %: percentagem intragrupo de HP ou de PPD para uma determinada variável; - : não se aplica; ¹: faz referência à perda de dados na coleta; ²: as classes sociais B1 e B2 foram agrupadas na classe B, assim como C1 e C2 na classe C para facilitar a análise.

4.3 Características clínicas

Os resultados das comparações e as medidas síntese estão sumarizados nas tabelas 5 para as características clínicas quantitativas e 6 para as características clínicas categóricas.

Embora oferecêssemos ativamente o seguimento médico para todas as participantes dentro do serviço, no AREPIB, apenas 25 (76%) do grupo PPD aceitaram, e as demais 8 (24%) preferiram manter acompanhamento com médicos de seus convênios ou em serviços de saúde mental mas próximos de suas localidades. A assistência médica no AREPIB variou de um a seis meses após a realização da MRS, sendo que cerca de 20 das 25 (80%) pacientes receberam alta após remissão completa dos sintomas depressivos e foram referenciadas para os serviços de nível primário. Houve perda de adesão de 5 das 25 (20%), ainda que realizássemos uma busca ativa para a retomada do seguimento.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos HP e PPD em relação às variáveis: outras comorbidades do Eixo I; valor do BMI (Body Mass Index, BMI) (kg/m^2). Conforme esperado, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com relação às seguintes variáveis: Nº critérios A para o diagnóstico de MDE ($p < 0,01$); pontuação na 17-HAM-D ($p < 0,01$), EPDS ($p < 0,01$), BAI ($p < 0,01$), AGF ($p < 0,01$), outras comorbidades atuais e prévias do Eixo III ($p < 0,01$) e número total de estressores Eixo IV do DSM-IV-TR ($p < 0,01$).

Tabela 5 - Características clínicas quantitativas dos grupos HP e PPD

Variáveis clínicas (média SD)	HP	PPD	p
	n=25	n=33	
Nº critérios A para o um MDE	0,6 (1)	7,3 (1,5)	<0,01*
Outras comorbidades Eixo I	0,56 (0,82)	0,63 (0,75)	0,63
17-HAM-D	2,8 (2,3)	24,3 (5,7)	<0,001*
EPDS	4,0 (3,1)	17 (4,3)	<0,01*
BAI	8,8 (7,2)	24,3 (12,9)	<0,01*
AGF	87 (9,3)	53,6 (9,1)	<0,01*
Comorbidades Eixo III	1,68 (1,44)	2,42 (1,5)	<0,01*
Nº total de estressores Eixo IV	0,96 (1,02)	2,61 (1,41)	<0,01*
BMI (kg/m ²)	26,3 (5,39)	27,58 (5,31)	0,21

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; p: valores de p obtidos pelos testes de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas. *:assinala os valores $p \leq 0,05$; n: número de participantes; SD: desvio padrão. Nº de critérios A para o MDE: número de critérios A da SCID-I para o diagnóstico de um MDE; 17-HAM-D: escala de Hamilton de 17 itens; EPDS: escala de depressão pós-parto de Edimburgo; BAI: inventário de ansiedade de Beck; AGF: avaliação da função global; Eixo III: comorbidades clínicas pregressas e atuais do Eixo III da DSM-IV-TR; BMI: índice de massa corporal, em Kg/m².

Tabela 6 - Características clínicas categóricas dos grupos HP e PPD

Variáveis clínicas	HP		PPD		p
	n=25	100%	n=33	100%	
Uso psicotrópico na MRS					0,50
Nenhuma	25	100%	30	94%	
Sim	0	0%	2	6%	
Perdas ¹	-	-	1	-	
História trauma precoce²					0,03*
Presente	0	0%	6	18%	
Ausente	25	100%	27	82%	
História tentativas de suicídio					0,99
0	23	92%	29	91%	
1	2	8%	2	6%	
2	0	0%	1	3%	
Perdas	-	-	1	-	
Antecedente pessoal de depressão					0,29
Nenhum	13	52%	12	36%	
Sim	12	48%	21	64%	
AF³ de 1º grau de MDD					0,56
Nenhum	18	75%	20	65%	
Sim	6	25%	11	35%	
Perdas	1	-	2	-	

(CONTINUA)

Variáveis clínicas	HP		PPD		p
	n=25	100%	n=33	100%	
AF de 1º grau de outros transtornos psiquiátricos					0,05*
Nenhum	12	50%	7	23%	
Sim	12	50%	23	77%	
Perdas	1	-	3	-	
Outras comorbidades do Eixo I					0,79
Nenhum	15	60%	17	53%	
Sim	10	40%	15	47%	
Perdas	-	-	1	-	
Outras comorbidade do Eixo II					0,22
Cluster B	1	4%	5	15%	
Nenhuma	24	96%	28	85%	
Perdas	-	-	-	-	
Contracepção Hormonal					0,27
Somente progestágenos	14	70%	19	86%	0,75
Combinação de estrógeno e progesterona	3	15%	2	9%	0,38
Utilizavam, mas não sabiam o tipo	3	15%	1	5%	
Perdas	3	-	4	-	-
Contracepção não hormonal					0,27
Sim	2	9%	7	24%	
Não	20	91%	22	76%	
Perdas	3	-	4	-	

(CONTINUA)

Variáveis clínicas	HP		PPD		p
	n=25	100%	n=33	100%	
Amamentação					0,31
Não	3	12%	1	3%	
Sim	22	88%	32	97%	
Escala dominância lat. Edimburgo					0,99
Destro	23	92%	30	94%	
Canhoto	2	8%	2	6%	
Perdas	-	-	1	-	
Tipo de parto					0,45
Normal	15	63%	24	75%	
Cesárea	8	33%	8	25%	
Fórceps	1	4%	0	0%	
Perdas	1	-	1	-	
Números total de gestações					0,13
1	9	36%	8	24%	
2	9	36%	12	36%	
3	7	28%	6	18%	
4	0	0%	6	18%	
5	0	0%	1	3%	
Número total de partos					0,38
1	10	40%	11	34%	
2	10	40%	11	34%	
3	5	20%	6	19%	
4	0	0%	4	13%	
Perdas	-	-	1	-	

(CONTINUA)

Variáveis clínicas	HP		PPD		p
	n=25	100%	n=33	100%	
Histórico abortos e/ou óbitos fetais					0,74
Nenhum	21	84%	26	79%	
Sim	4	16%	7	21%	
Intercorrências com o RN⁴					0,12
Não	25	100%	26	87%	
Sim	0	0%	4	13%	
Perdas	-	-	3	-	
Classificação pelo IMC					0,53
Normal (18,5 e 24,99)	12	50%	10	31%	
Sobrepeso (25 e 29,99)	8	33%	12	38%	
Obesidade Grau I (30 e 34,99)	2	8%	7	22%	
Obesidade Grau II (35 e 39,99)	1	4%	2	6%	
Obesidade Grau III (Acima de 40)	1	4%	1	3%	
Perdas	1	-	1	-	
(CONCLUSÃO)					

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; na linha de cada uma das variáveis categóricas, foram colocados o número de dados que foram coletados, sendo inclusive consideradas as perdas, e que se somados corresponderiam a 100% para cada uma destas variáveis; p: valores de p obtidos pelos testes de Fisher para as variáveis categóricas. * Assinala os valores $p \leq 0,05$; n: número de participantes; %: percentagem intragrupo de HP ou de PPD para uma determinada variável; -: não se aplica; ¹: faz referência à perda de dados na coleta; ²: trauma precoce foi definido como antecedente de abuso físico ou sexual ou negligência na infância ou na adolescência; MDE: episódio depressivo maior; MDD: transtorno depressivo maior ³: antecedente familiar (AF) de primeiro grau; ⁴: intercorrências médicas sofridas pelo recém-nascido após o parto; os Eixos I, II, III, IV e V do DSM-IV-TR constituem o diagnóstico multiaxial do manual do DSM-IV-TR.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre as seguintes variáveis: história prévia de tentativas de suicídio, antecedente pessoal de depressão, antecedente familiar de 1º grau de MDD, outras comorbidades do Eixo I, outras comorbidades do Eixo II, uso de anticoncepcional hormonal, uso de anticoncepcional hormonal de progestágenos isoladamente, uso de anticoncepcional hormonal com estrógenos e progestágenos, amamentação, escala de dominância

lateral de Edimburgo, tipo de parto, número total de gestações, número total de partos, o número de partos normais, número total de partos cesáreas, número de fórceps, história prévia de abortos e/ou óbitos fetais, a presença ou não de intercorrências com o recém-nascido e a classificação do BMI (Kg/m^2). Nenhuma puérpera apresentou BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa em relação às variáveis: história de trauma precoce ($p=0.03$), definida como abuso físico ou sexual ou negligência na infância e adolescência, e antecedente familiar de 1º grau de outros transtornos psiquiátricos que não o MDD ($p=0,05$).

A tabela 7 descreve o tipo de contracepção utilizado. Com relação os tipos de contraceptivos hormonais os grupos diferiram no teste de Fisher em decorrência da distribuição distinta entre tipos diferentes de contraceptivos e de “não saber o tipo em uso” ($p=0,02$). No entanto, foram homogêneos com relação ao acetato de medroxiprogesterona ($p=0,10$) e ao tipo de contraceptivo não hormonal ($p=0,58$).

Considerando as regiões do ACG bilateral e do dIPFC, tem

Tabela 7 – Descrição do tipo de contracepção utilizado comparando a distribuição nos grupos HP e PPD

Tipos de contracepção	HP (n=25)		PPD (n=33)		p
	N	%	N	%	
Tipos de contracepção hormonal					0,02
Acetato de medroxiprogesterona 150 mg (Depo-provera®)	13	65%	12	55%	0,10
Desogestrel 0,075 mg (cerazette®)	1	5%	1	5%	
Noretisterona 0,35 (norestin®)	0	0%	6	27%	
Etinilestradiol + Gestodeno 20/75 mg	2	10%	0	0%	
Valerato de Estradiol + Enantato de Noretisterona 5/50 mg	1	5%	0	0%	
Etinilestradiol + levonorgestrel 0,03/0.15 mg (Microvilar®)	0	0 %	2	9%	
Não sabia informar tipo de hormônio	3	15%	1	5%	
Perdas (n)	3	-	4	-	
Tipos de contracepção não hormonal					0,58
Preservativo	1	0,3	5	0,2	
Dispositivo intra uterino	1	0,3	1	0	
Laqueadura	0	0	1	0	
Perdas (n)	3	-	4	-	

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; N°: número de condições intra grupo HP e PPD separadamente; n: tamanho amostral; %: percentagem das condições clínicas intra grupo HP e PPD separadamente; p: valor no teste de Fisher.

No grupo PPD, as distribuições da caracterização dos MDEs foi feita quanto à 1) gravidade: 8 (24%) foram leves, 18 (55%) moderados e 7 (21%) graves; 2) características clínicas: 28 (85%) apresentaram características melancólicas, enquanto 5 (15%) atípicas; 3) início do MDE ao longo do ciclo gravídico puerperal: 12 (36%) se iniciaram na gestação, e 21 (64%) no pós-parto. Estas distribuições percentuais são representadas no gráfico 3.

Os escores da 17-HAM-D e uma segunda avaliação clínica no dia da MRS permitiram a avaliação da gravidade, com uma concordância de 100 %. A SCID auxiliou na separação das características atípicas e quanto ao início do quadro.

Gráfico 3 – Distribuição percentual quanto à gravidade (leve, moderada ou grave), característica clínica (atípica ou melancólica) e início (na gestação ou no puerpério) dos MDEs no grupo PPD.

As outras comorbidades psiquiátricas do Eixo I da DSM-IV-TR, diagnosticadas pela entrevista estruturada SCID-I, na segunda avaliação clínica no dia da MRS e ao longo do seguimento clínico estão representadas e quantificadas na tabela 8, em que somam todas as participantes recrutadas, com exceção das que foram

excluídas por transtorno afetivo bipolar tipo I e por síndrome de dependência à cocaína. Com relação aos tipos de comorbidades psiquiátricas do Eixo I, os grupos não apresentaram diferenças com significância estatística.

Ao longo das sucessivas avaliações, também foi possível uma avaliação clínica do Eixo II pertinente aos transtornos de personalidade. Assim, clinicamente foram diagnosticados: 1 caso no grupo HP VS. 5 no grupo PPD dos transtornos de personalidade do agrupamento (ou cluster) B. Da mesma forma, os diagnósticos atuais e prévios do Eixo III do DSM-IV-TR, referentes às condições médicas gerais são apresentados de forma descritiva descritas na tabela 9. Os grupos também foram avaliados com diagnósticos do Eixo IV do DSM-IV-TR, representando os estressores psicossociais listados descritivamente na tabela 10.

O diagnóstico do Eixo V do DSM-IV-TR, pautado na avaliação da função global pelo uso da escala AGF, já descrito em tabela prévia.

Tabela 8 – Comorbidades psiquiátricas do Eixo I da DSM-IV-TR comparando a distribuição entre os grupos HP e PPD

Comorbidades psiquiátricas do Eixo I da DSM-IV-TR	HP (n=25)		PPD (n=33)		p
	Nº	%	Nº	%	
Presença de Comorbidades do Eixo I					0,79
Sem comorbidade do Eixo I	15	60%	17	53%	
Com Comorbidade do Eixo I	10	40%	15	47%	
Tipos de comorbidades do Eixo I					0,48
Transtorno de ansiedade generalizada	3	25%	10	53%	
Transtorno de ansiedade social	2	17%	2	11%	
Fobia específica	5	42%	4	21%	
Transtorno do pânico	0	0%	1	5%	
Síndrome de dependência à nicotina	1	8%	1	5%	
Uso abusivo prévio de álcool remitido ¹	0	0%	1	5%	
Transtorno conversivo prévio remitido ¹	1	8%	0	0%	
Total de comorbidades cada grupo	12	100%	19	100%	

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Nº: número de condições intragrupo HP e PPD separadamente; n: tamanho amostral; %: percentagem das condições clínicas intragrupo HP e PPD separadamente; p: valor no teste de Fisher; ¹: transtornos prévios, remitidos e que estavam estáveis; NA: não se aplica. O Total representa a somatória das condições clínicas intragrupo HP e PPD.

Tabela 9 – Descrição do diagnóstico do Eixo III do DSM-IV-TR nos grupos HP e PPD

Comorbidades atuais e prévias do Eixo III do DSM-IV-TR	HP (n=25)		PPD (n=33)	
	Nº	%	Nº	%
Sobrepeso	7	19%	11	18%
Obesidade grau I	2	5%	7	11%
Obesidade grau II	1	3%	2	3%
Obesidade grau III	1	3%	1	2%
Cefaleias	0	0%	3	5%
Gastrite	0	0%	4	6%
Antecedente de úlceras pépticas	0	0%	1	2%
Hipertensão arterial sistêmica compensada	1	3%	0	0%
Sopro cardíaco	0	0%	1	2%
Diabetes mellitus compensada	1	3%	0	0%
Asma	0	0%	2	3%
Dores ósteo miofasciais, musculares ou tendíneas,	1	3%	3	5%
Antecedente de litíase renal	2	5%	0	0%
Antecedente Infecções trato urinário de repetição	1	3%	1	2%
Rinite alérgica	1	3%	0	0%
Hipotireoidismo compensado	1	3%	1	2%
Hipertireoidismo compensado	1	3%	1	2%
Tireoidite pós-parto compensada	1	3%	0	0%
Diabetes mellitus gestacional remitida	1	3%	2	3%
Doença hipertensiva específica da gestação remitida	2	5%	2	3%
Púrpura trombocitopênica idiopática gestacional	0	0%	1	2%
Anemia gestacional	0	0%	1	2%
Corioamniorexe prematura e parto pré termo	1	3%	1	2%
Antecedente de oligoâmnio	1	3%	0	0%
Placenta acessória	0	0%	1	2%
Útero bicornio	0	0%	1	2%
Antecedente de perda fetal e aborto espontâneo	2	5%	0	0%
Síndrome ovário policístico	1	3%	0	0%
Antecedente de trauma por agressão física	0	0%	1	2%
Antecedente cirurgia ortopédica	0	0%	2	3%
Cisto hepático simples	0	0%	1	2%
Antecedente de colecistectomia	0	0%	2	3%
Antecedente hérnia abdominal	0	0%	1	2%

(CONTINUA)

Comorbidades atuais e prévias do Eixo III do DSM-IV-TR	HP (n=25)		PPD (n=33)	
	Nº	%	Nº	%
Antecedente de retirada cisto ovariano	0	0%	1	2%
Antecedente cirurgia torção pedúnculo ovariano	0	0%	1	2%
Antecedente cisto pilonidal	1	3%	0	0%
Antecedente de caxumba	1	3%	0	0%
Antecedente cirurgia uroginecológica plástica	0	0%	1	2%
Antecedente de amigdalectomia	1	3%	0	0%
Antecedente cirurgia otológica por ruptura de tímpano	1	3%	1	2%
Antecedente rinoseptoplastia	1	3%	0	0%
Antecedente cirurgia oftalmológica-catarata e miopia	1	3%	1	2%
Antecedente cirurgia plástica pavilhão auricular	0	0%	1	2%
Total de diagnósticos do Eixo III DSM-IV-TR	37	100%	62	100%

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Nº: número de condições intragrupo HP e PPD separadamente; n: tamanho amostral; %: percentagem das condições clínicas intragrupo HP e PPD separadamente; o total representa a somatória das condições clínicas intragrupo HP e PPD.

Tabela 10 – Descrição dos Diagnósticos do Eixo IV do DSM-IV-TR nos grupos HP e PPD

Comorbidades psiquiátricas do Eixo IV da DSM-IV-TR	HP (n=25)		PPD (n=33)	
	Nº	%	Nº	%
Problemas com o grupo primário de apoio	18	90%	66	73%
Problemas relacionados ao ambiente social	0	0%	0	0%
Problemas educacionais	0	0%	0	0%
Problemas ocupacionais	2	10%	16	18%
Problemas de moradia	0	0%	3	3%
Problemas econômicos	0	0%	5	6%
Problemas com acesso aos serviços de assistência à saúde	0	0%	0	0%
Problemas relacionados à interação com o sistema judicial	0	0%	0	0%
Outros problemas psicossociais e ambientais	0	0%	0	0%
Número total de problemas do Eixo IV	20	100	90	100

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Nº: número de condições intragrupo HP e PPD separadamente; n: tamanho amostral; %: percentagem das condições clínicas intragrupo HP e PPD separadamente; o total representa a somatória das condições clínicas intragrupo HP e PPD.

4.4 Análise descritiva dos metabólitos no dIPFC esquerdo

As medidas resumo dos metabólitos obtidos no dIPFC esquerdo estão contidas na tabela 11

Tabela 11 - Medidas resumo dos níveis dos metabólitos obtidas no dIPFC esquerdo para os grupos HP e PPD

Metabólito	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IC95%		Mínimo	Mediana	Máximo
Cr (mM) [#]	HP	23	5,56	0,82	5,21	5,92	4,48	5,34	8,36
	PPD	31	5,46	0,75	5,18	5,74	4,25	5,35	8,43
Glu (mM)	HP	23	6,87	1,34	6,29	7,45	4,67	7,14	9,71
	PPD	31	6,50	1,16	6,07	6,92	4,77	6,55	8,90
Glx (mM) ^{&}	HP	23	7,20	1,74	6,45	7,95	4,67	7,14	10,30
	PPD	31	6,65	1,31	6,17	7,13	4,86	6,55	10,14
Cho (mM)	HP	23	1,59	0,25	1,49	1,70	1,13	1,58	2,11
	PPD	31	1,53	0,20	1,46	1,60	1,19	1,49	2,11
Myo (mM)	HP	23	6,20	1,15	5,71	6,70	4,32	6,42	8,59
	PPD	31	6,22	1,03	5,84	6,59	4,28	6,35	8,02
NAA (mM) ^{&}	HP	23	7,97	0,92	7,57	8,37	6,64	7,68	10,22
	PPD	31	7,53	0,64	7,3	7,77	6,54	7,45	9,01

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimolar; IC 95 %: intervalo de confiança de 95%; [&]: metabólitos em que os níveis estimados foram influenciados pelo efeito grupo (HP VS. PPD) no modelo de ANCOVA e que serão apresentados mais á frente; [#] metabólitos em que os níveis estimados foram influenciados pela idade no modelo de ANCOVA e que serão apresentados mais á frente.

A distribuição dos metabólitos do dIPFC esquerdo podem ser visualizadas nos “*box plot*” reunidos na figura 8 abaixo:

Figura 8 – Conjunto de box-plot dos metabólitos obtidos no dlPFC esquerdo. HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Cr: creatina e fosfocreatina; Glu: glutamato; Glx: glutamina + glutamato + GABA; NAA: N-acetilaspartato + N-acetil-aspartato-glutamato; Cho: Glicerofosforilcolina + fosforilcolina + colina; Myo: mioinositol;

4.5 Comparação entre o grupo de puérperas saudáveis e de depressão periparto quanto aos metabólitos no dlPFC esquerdo.

Com o intuito de facilitar a compreensão da tabela 13, optamos por retomar algumas considerações do tratamento estatístico. Os valores neuroquímicos foram estimados a partir de modelos lineares generalizados múltiplos (com variável “dummy”), controlando possíveis variáveis confundidoras (que entraram como covariáveis), e permitindo a comparação dos grupos. A tabela 12 abaixo demonstra o modelo aplicado à cada um dos metabólitos, em seus valores absolutos individualmente. Cada um dos valores dos metabólitos foram avaliados separadamente, e estão na tabela, separados por linha horizontal.

Assim, os níveis de todos os metabólitos seria estimado pela $f(X) = \alpha$ (intercepto) + $\beta_1 \cdot (X1 = \text{efeito grupo, sendo HP}=1 \text{ vs. PPD}=0) + \beta_2 \cdot (X2 = \text{Idade na RNM}) + \beta_3 \cdot (X3 = \text{tempo de puerpério em semanas}) + \beta_4 \cdot (X4 = \text{efeito do grupo que usou anticoncepcional compostos somente de progestágenos, sendo Sim}=1, \text{ Não}=0) + \beta_5 \cdot (X5 = \text{efeito do grupo que usou anticoncepcional combinado com estrógenos e$

progestágenos, sendo Sim=0 e Não=1). Tanto o intercepto (a estimativa do valor da metabólito, isto é, o valor de Y, quando todos os X são iguais a zero), quanto todos os coeficientes de estimação (de β_1 a β_5) foram testados com nível de significância 5%, estando os valores p e os respectivos intervalos de confiança 95% representados na tabela. Cada valor β_n (coeficiente de estimação) deve ser avaliado se maior, igual ou menor que zero, considerando sua inferência (valor p e o IC 95%). Sendo estatisticamente significativo, o coeficiente maior que 0, indica que a variável independente ao qual se relaciona, faz a estimativa do metabólito aumentar e deve ser considerada. O contrário ocorre, se este coeficiente for menor que zero. Cada produto $\beta_n \cdot X_n$ pode ser interpretado como um valor de um eixo X (para a variável independente em questão), que pode aumentar ou diminuir o valor do eixo Y, ou seja, da $f(x)$, que é a estimativa do valor do metabólito. O coeficiente de determinação (R^2), utilizado na comparação dos modelos esta representado na tabela. Os resultados estão dispostos na tabela 12 para cada metabólito separadamente e suas covariáveis. Com o intuito de colocá-los todos na tabela, optou-se por separá-los por linha horizontal, ressaltando que cada um dos metabólitos foi analisado separadamente em nosso modelo.

Tabela 12 – Coeficientes de estimação das covariáveis que influenciam separadamente os níveis de cada metabólito no dIPFC esquerdo, obtidos no modelo de ANCOVA

Metabólito	Variáveis	coef.	p	IC 95%		R ²
Cr (mM)&	Intercepto ¹	4,91	<0,01	3,76	6,07	0,20
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,20	0,22	0,12	-0,52	
	Idade na MRS ²	0,03	0,03*	0,00	0,06	
	Tempo puerpério até MRS ³	-0,03	0,08	-0,06	0,00	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,13	0,54	-0,30	0,56	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	0,03	0,92	-0,59	0,65	
Glu (mM)	Intercepto	4,13	<0,01	1,32	6,94	0,15
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,74	0,06	0,04	-1,52	
	Idade na MRS	0,04	0,21	-0,03	0,12	
	Tempo puerpério até MRS	0,00	0,93	-0,08	0,07	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	-0,23	0,65	-1,28	0,82	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	1,12	0,14	-0,38	2,62	
Glx (mM)&	Intercepto	4,26	0,01	0,97	7,56	0,15
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,95	0,04*	-0,03	-1,87	
	Idade na MRS	0,05	0,25	-0,04	0,13	
	Tempo puerpério até MRS	-0,02	0,70	-0,11	0,07	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	-0,39	0,53	-1,62	0,84	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	1,24	0,16	-0,51	3,00	
NAA (mM)&	Intercepto	7,61	<0,01	6,13	9,10	0,25
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,60	<0,01*	-0,19	-1,01	
	Idade na MRS	0,02	0,32	-0,02	0,06	
	Tempo puerpério até MRS	-0,02	0,31	-0,06	0,02	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,23	0,40	-0,32	0,78	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,29	0,47	-1,08	0,50	
Cho (mM)	Intercepto	1,41	<0,01	0,93	1,90	0,07
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,01	0,87	0,12	-0,15	
	Idade na MRS	0,00	0,59	-0,01	0,02	
	Tempo puerpério até MRS	0,01	0,27	-0,01	0,02	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,04	0,68	-0,15	0,22	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,14	0,30	-0,40	0,12	

(CONTINUA)

Metabólito	Variáveis	coef.	p	IC 95%		R ²
Myo (mM)	Intercepto	5,99	<0,01	3,40	8,58	0,04
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,23	0,52	0,95	-0,49	
	Idade na MRS	0,01	0,72	-0,05	0,08	
	Tempo puerpério até MRS	0,02	0,56	-0,05	0,09	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,40	0,40	-0,57	1,37	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,35	0,62	-1,73	1,04	

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimol coef.: coeficiente de estimação, sendo que o coef. <0 indica menores níveis do metabólito e > 0 maiores níveis do metabólito para uma dada variável; R²: coeficiente de determinação; ¹: intercepto não é uma variável, mas sim o valor estimado dos níveis dos metabólitos pela f(x) quando os valores de x são iguais a zero; ²: em anos; ³: em semanas; * indica os resultados com p ≤ 0,05 e que IC 95% não contem o valor zero; &: metabólitos em que os níveis estimados são influenciados pelas variáveis independentes no modelo de ANCOVA, que foi feito isoladamente para cada um dos metabólitos. Assume-se para o efeito grupo (HP=0 vs. PPD=1), para o efeito de uso de progestágenos isoladamente (Sim=1 vs. Não=0), para o efeito de contraceptivo hormonal combinado, com estrógenos e progestágenos (Não=1 vs. Sim=0).

Os resultados em que os coeficientes de estimação com p<0,05, num IC95% que não inclua o zero, interferindo na estimativa do metabólito estão resumidos na tabela 13.

Tabela 13 – Resumo dos resultados dos coeficientes de estimação das covariáveis que apresentaram significância estatística para o dIPFC esquerdo.

Metabólito	Variáveis	coef.	p	IC 95%		R ²
Cr	Idade na MRS ¹	0,03	0,03*	0,00	0,06	0,20
Glx (mM)	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,95	0,04*	0,03	-1,87	0,15
NAA (mM)	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,60	<0,01*	0,19	-1,01	0,25

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimolar; coef.: coeficiente de estimação; R²: coeficiente de determinação; ¹: em anos; *: os resultados com p ≤ 0,05 e que IC 95% não contem o valor zero das estimativas feitas por ANCOVA. No modelo assume-se para o efeito grupo HP=0 e para PPD=1. Com relação ao efeito grupo, o coef.<0 indica menores níveis do metabólito no grupo HP com relação ao grupo PPD e coef.>0: maiores níveis do metabólito no grupo PPD com relação ao grupo HP. Com relação à idade o coef.>0 indica aumento na mesma direção entre idade na MRS e a estimativa da Cr.

O gráfico 4 de dispersão (scatter plot) ilustra a distribuição dos principais metabólitos, que apresentaram diferença na estimativa de seus níveis pelo efeito

grupo (HP VS. PPD) no modelo de ANCOVA. Estão representados os metabólitos por participante e por grupo PPD e HP, e as médias dos grupos.

Gráfico 4 – Gráfico de dispersão ilustrando a distribuição de Glx vs. NAA por grupo HP e PPD, e com as suas respectivas médias. HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimolar. Os valores médios (“mean”) estão plotados no gráfico.

Também representamos dois gráficos de espectros individuais, um do grupo HP e outro do grupo PPD na gráfico 5 com seus respectivos picos.

Gráfico 5 – Espectros obtidos no dlPFC esquerdo comparando uma participante do grupo HP com outra do grupo PPD. O superior é de uma das participantes do grupo HP. Os valores obtidos foram: Glx=10,27 mM, NAA=8,36 mM, O inferior é uma das participantes do grupo PPD. Os valores obtidos foram: Glx=4,95 mM; NAA=6,73 mM. Em ambos os espectros foram indicados os seus picos de Cr (creatina + fosfocreatina), Myo (mioinositol), Cho (glicerofosforilcolina + fosforilcolina + colina), Glx (Glu + Gln + GABA) e NAA (N-acetil-aspartato + N-acetil-aspartato-glutamato). Os espectros individuais possuem poucas diferenças visuais. Os resultados positivos em valores individuais para cada metabólito com significância estatística foram obtidos na comparação entre os grupos. A escolha dos espectros e a nomeação dos picos foi feita pelo autor, sendo os espectros obtidos no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

4.6 Análise descritiva dos metabólitos no ACG bilateral

As medidas resumo dos metabólitos obtidos no ACG estão contidas na tabela 14.

Tabela 14 - Medidas resumo dos níveis dos metabólitos obtidos no ACG bilateral para os grupos HP e PPD.

Metabólito	Grupo	n	Média	Desvio Padrão	IC95%		Mínimo	Mediana	Máximo
Cr (mM)	HP	22	8,26	1,56	7,57	8,95	5,61	8,29	12,10
	PPD	32	8,15	1,22	7,71	8,59	4,64	8,14	12,02
Glu (mM) ^{&}	HP	22	12,37	2,58	11,22	13,51	7,81	12,37	18,64
	PPD	32	11,60	2,57	10,67	12,52	7,95	10,68	18,10
Glx (mM) ^{&}	HP	22	13,03	2,69	11,8	14,2	8,90	12,49	18,64
	PPD	32	12,57	2,29	11,7	13,4	7,95	12,86	18,10
Cho (mM)	HP	22	2,25	0,37	2,08	2,41	1,43	2,18	2,76
	PPD	32	2,28	0,35	2,15	2,41	1,58	2,23	3,14
Myo (mM)	HP	22	9,84	2,13	8,90	10,79	6,39	9,43	15,26
	PPD	32	9,93	2,22	9,13	10,73	5,11	9,72	13,59
NAA (mM)	HP	22	9,34	0,88	8,95	9,73	7,19	9,51	11,23
	PPD	32	9,09	0,97	8,74	9,44	7,58	8,86	12,93

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimolar; IC 95 %: intervalo de confiança de 95%; [&]: metabólitos em que os níveis estimados foram influenciados pelo efeito do uso de anticoncepcional com progestágenos isoladamente (sim VS. não) modelo de ANCOVA e que serão apresentados mais à frente.

A distribuição dos metabólitos obtidos no ACG bilateral podem ser visualizados nos “*box plot*” reunidos na figura 9 abaixo.

Figura 9 – Conjunto de box-plot dos metabólitos obtidos no ACG bilateral. HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Cr: creatina e fosfocreatina; Glu: glutamato; Glx: glutamina + glutamato + GABA; NAA: N-acetil-aspartato + N-acetil-aspartato-glutamato; Cho: glicerofosforilcolina + fosforilcolina + colina; Myo: mioinositol.

4.7 Comparação entre o grupo de puérperas saudáveis e de depressão periparto quanto aos metabólitos no ACG bilateral

Os resultados obtidos pelo modelo de ANCOVA para o ACG bilateral estão na tabela 15.

Tabela 15 - Coeficientes de estimação das covariáveis que influenciam separadamente os níveis de cada metabólitos do ACG bilateral, obtidos no modelo de ANCOVA.

Metabólito	Variáveis	coef.	p	IC 95%		R ²
Cr (mM)	Intercepto ¹	8,60	<0,01	5,49	11,71	0,08
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,21	0,64	1,10	-0,68	
	Idade na MRS ²	0,00	0,99	-0,08	0,08	
	Tempo puerpério até MRS ³	0,01	0,82	-0,08	0,10	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,91	0,10	-0,19	2,01	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,40	0,63	-2,08	1,27	
Glu (mM)&	Intercepto	9,82	<0,01	4,36	15,27	0,18
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,04	0,96	1,61	-1,53	
	Idade na MRS	0,07	0,30	-0,07	0,21	
	Tempo puerpério até MRS	0,07	0,38	-0,09	0,22	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	2,18	0,03*	0,24	4,11	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,60	0,68	-3,55	2,34	
Glx (mM)&	Intercepto	9,04	<0,01	4,00	14,08	0,21
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,45	0,54	1,89	-1,00	
	Idade na MRS	0,10	0,11	-0,02	0,23	
	Tempo puerpério até MRS	0,10	0,18	-0,05	0,24	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	1,84	0,04*	0,05	3,63	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	-0,38	0,78	-3,10	2,34	
NAA (mM)	Intercepto	7,97	<0,01	5,82	10,12	0,24
	Grupo (HP=0; PPD=1)	-0,10	0,75	0,52	-0,72	
	Idade na MRS	0,00	0,97	-0,05	0,05	
	Tempo puerpério até MRS	0,06	0,07	0,00	0,12	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,60	0,12	-0,16	1,36	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	0,32	0,58	-0,84	1,48	

(CONTINUA)

Metabólito	Variáveis	coef.	p	IC 95%		R ²
Cho (mM)	Intercepto	2,12	<0,01	1,22	3,02	0,05
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,06	0,61	0,32	-0,19	
	Idade na MRS	0,00	0,77	-0,02	0,03	
	Tempo puerpério até MRS	0,00	0,88	-0,03	0,02	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	-0,15	0,35	-0,47	0,17	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	0,04	0,88	-0,45	0,52	
Myo (mM)	Intercepto	10,29	<0,01	5,45	15,13	0,07
	Grupo (HP=0; PPD=1)	0,95	0,17	2,34	-0,44	
	Idade na MRS	-0,01	0,81	-0,13	0,11	
	Tempo puerpério até MRS	0,00	0,99	-0,14	0,14	
	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	0,15	0,86	-1,57	1,87	
	Estrógenos e progestágenos (sim=0; não=1)	0,50	0,70	-2,11	3,10	

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; mM: milimol; coef.: coeficiente de estimação, sendo que o coef. <0 indica menores níveis do metabólito e > 0 maiores níveis do metabólito para uma dada variável R²: coeficiente de determinação; ¹ : em anos; ²: em semanas; ³:intercepto não é uma variável, mas sim o valor estimado dos níveis dos metabólitos pela f(x) quando os valores de x são iguais a zero; * indica os resultados com p ≤ 0,05 e que IC 95% não contem o valor zero; ⁴: metabólitos em que os níveis estimados são influenciados pelas variáveis independentes no modelo de ANCOVA, que foi feito isoladamente para cada um dos metabólitos. Assume-se para o efeito grupo (HP=0 vs. PPD=1), para o efeito de uso de progestágenos isoladamente (Sim=1 vs. Não=0), para o efeito de contraceptivo hormonal combinado (Não=1 vs. Sim=0).

Os resultados em que os coeficientes de estimação com p<0,05, num IC que não inclua o zero, interferindo nos níveis dos metabólitos estão resumidos na tabela 16.

Tabela 16 – Resumo dos resultados dos coeficientes de estimação das covariáveis que apresentaram significância estatística para o ACG bilateral

Metabolito	Variáveis	Estimativa	p	IC 95%		R ²
Glu (mM)	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	2,18	0,03*	0,24	4,11	0,18
Glx (mM)	Progestágenos isoladamente (não=0; sim=1)	1,84	0,04*	0,05	3,63	0,21

Legenda: mM: milimolar; coef.: coeficiente de estimação; R²: coeficiente de determinação; ¹ : em anos; *: os resultados com $p \leq 0,05$ e que IC 95% não contem o valor zero das estimativas feitas por ANCOVA. No modelo para o efeito do uso de “somente progestágenos”, assume-se para o grupo não=0 e para grupo sim=1; os coef.<0 e o coef.>0 indicam respectivamente menores e maiores níveis do metabólito com o “progestágenos isoladamente-sim=1” com relação ao grupo “progestágenos isoladamente-não=0”

No gráfico 6, também são representados dois gráficos de espectros individuais pertencentes ao grupo que utilizou anticoncepcional com progestágenos isoladamente e ao grupo que não utilizou contraceptivo hormonal de progestágenos isoladamente, e que possuíam as maiores diferenças quanto ao nível de metabólitos.

Gráfico 6 – Espectros obtidos no ACG bilateral comparando uma participante do grupo HP com outra do grupo PPD. Os valores obtidos foram Glu=8,02 mM; Glx=9,38 mM. O inferior é uma das participantes em uso de anticoncepcional com progestágenos isoladamente. Os valores obtidos foram Glu=15,46 mM; Glx=9,38 mM. Em ambos os espectros foram indicados os seus picos de Cr (creatina + fosfocreatina), Myo (mioinositol), Cho (glicerofosforilcolina + fosforilcolina + colina), Glx (Glu + Gln + GABA) e NAA (N-acetil-aspartato + N-acetil-aspartato-glutamato). Os espectros individuais possuem poucas diferenças visuais. Os resultados positivos em valores individuais para cada metabólito com significância estatística foram obtidos na comparação entre os grupos. A escolha dos espectros e a nomeação dos picos fora feita pelo autor, sendo os espectros obtidos no banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica do HC-FMRP-USP, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Radiologia, FMRP-USP.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou mulheres com gestação única dentro de um puerpério em torno de seis meses, possibilitando a comparação direta entre puérperas saudáveis (HP) e com depressão com início na gestação e/ou no puerpério (PPD), quanto às características sócio demográficas, clínicas, e neuroquímicas obtidas por MRS. A seguir, serão discutidos achados deste estudo.

5.1 Características sócio demográficas e clínicas da amostra

Ambos os grupos apresentaram similaridade quanto à idade no momento da MRS, numa faixa etária reprodutiva entre 19 a 40 anos no grupo HP, e 19 a 38 anos no grupo PPD. Também, tanto o intervalo de tempo de puerpério (em semanas) no momento da realização da MRS, quanto o intervalo de tempo (em dias) entre o parto e a realização da entrevista não diferiram entre os grupos. No entanto, o tempo em dias entre a entrevista e a MRS foi menor no grupo PPD (com média de 9,2 dias e desvio padrão de 14,7) em relação ao grupo HP (com média de 21,4 e desvio padrão de 17,4). Isto ocorreu devido à busca por ajuda das pacientes com PPD e à necessidade de se realizar o exame antes ou logo imediatamente após a introdução da terapêutica medicamentosa conforme a metodologia do estudo, que buscava realizar MRS nas pacientes ainda virgens de tratamento. Apenas duas participantes do grupo PPD estavam em uso de medicação psicotrópica no momento da MRS, e ainda assim, o tempo de uso destas medicações não ultrapassaram 3 dias, de maneira que possivelmente ocorressem poucas implicações farmacocinéticas e farmacodinâmicas para as características neuroquímicas. Nenhuma participante do grupo HP estava em uso de medicação psicotrópica.

Também, os grupos não apresentam diferenças quanto ao número de participantes que ultrapassaram cerca de seis meses de puerpério (3 do grupo HP e 4 do grupo PPD). A definição temporal de PPD estabelecida pelo DSM-IV-TR implica num surgimento do MDE ao longo de no máximo 4 meses pós-parto, sendo que o DSM-5 manteve este tempo mas acrescentou em sua definição os casos que se iniciam na gestação. No entanto, a maior parte dos clínicos e pesquisadores acredita que

possa se iniciar na gestação até um ano de puerpério (AUSTIN, 2010; LEE; CHUNG, 2007; MUNK-OLSEN et al., 2006; ROY-BYRNE et al., 2014; VIGUERA et al., 2011; WISNER; MOSES-KOLKO; SIT, 2010).

Ambos os grupos foram semelhantes pelo teste de Fisher quanto à escolaridade, situação conjugal, estado civil, número de parceiros com os quais se teve filhos. No entanto, observou-se na distribuição intra grupo PPD quando comparada ao intra grupo HP, uma porcentagem maior de participantes: sem parceiros (15% VS. 8%); que tiveram filhos com dois parceiros (28% VS. 8%); que apresentaram um número maior ou igual a três filhos (33% VS. 16%); e que eram trabalhadoras ativas (47% VS 32%). Os grupos diferiram quanto ao número de pessoas que residiam no mesmo domicílio. No grupo PPD, 23 (70%) participantes possuíam um número de moradores no domicílio maior ou igual a 5, enquanto no grupo HP este número era 6 (24%). Tais diferenças, ainda que em vários casos não atingissem significância estatística, sugeriam uma maior vulnerabilidade social e consequente aumento do número de estressores psicossociais para o grupo PPD, ainda que a classificação socioeconômica seja semelhante entre os dois grupos. Pela procedência do SUS, houve uma homogeneidade socioeconômica da amostra, representando uma vantagem para o estudo, por diminuir a probabilidade de confundimento por fatores socioeconômicos.

O Eixo V da DSM-IV-TR foi avaliado pela AGF de acordo com a sugestão do próprio manual (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), traduzindo prejuízos funcionais. O MDD está relacionado à um prejuízo funcional, evidenciado neste estudo por uma piora na AGF no grupo PPD, com média 53,6 e desvio padrão 9,1 VS grupo HP com média 87 e desvio padrão 9,3.

O MDD é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e incapacitantes (WHITEFORD et al., 2013). Os prejuízos estão associados ao seu curso de natureza crônica e recorrente (ANGST, 1992; KUPFER, 1991). Também, casos inadequadamente tratados e mantendo sintomas residuais, predizem a ocorrência de recaídas (JUDD et al., 1998; RICHARDS, 2011). Os episódios tendem a se tornar mais frequentes, severos e resistentes ao tratamento com o passar do tempo (KENDLER, 2000), sendo que todos estes aspectos corroboram para um maior prejuízo ou incapacidade funcional, além de sofrimento clinicamente significativo em diversas áreas da vida do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,

2013). Inquéritos epidemiológicos como o NCS-R (*National Comorbidity Survey Replication*) demonstram uma associação entre MDD e indivíduos inativos na população americana (KESSLER et al., 2003). Neste trabalho não se observou inatividade laboral com significância estatística entre as puérperas, nem piora da renda *per capita* ou da classificação socioeconômica, ao comparar o grupo PPD ao HP. Isto provavelmente se deve ao fato de que, quadros de MDD estão incidindo sobre uma população mais jovem com pouco tempo de evolução do transtorno. Além disso, os grupos não diferiram quanto ao antecedente pessoal de MDE, ao número de tentativas prévias de suicídio, nem aos antecedentes familiares de primeiro grau de MDD, numa provável homogeneidade quanto à recorrência e comprometimento dos MDEs e de história familiar de MDD. Também, as pacientes acometidas mantiveram-se juntas aos seus parceiros e suas famílias. Ademais, ambos os grupos foram provenientes de maternidades do SUS, possivelmente garantindo maior homogeneidade de alguns indicadores sócio demográficos, como a renda *per capita* e classificação social, que indicam uma população de baixa renda.

Embora o número de critérios A do DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000) não seja o único indicativo da gravidade de um MDE, sugere-se no manual do DSM-IV-TR que, satisfeito o diagnóstico de MDE, o número de critérios poderia auxiliar na avaliação da gravidade do mesmo. Assim, é proposto que preenchidos 5-6 deles sugere-se um episódio leve, 7-8 um episódio moderado e acima de 9 um episódio grave. O número de critérios A do DSM-IV-TR obtidos pela SCID-I para preencher um MDE distribui-se em conformidade com a avaliação clínica, sendo menores do que 5 no grupo HP, e maiores ou igual a 5 no grupo PPD. Quando quantificados, os grupos PPD e HP apresentaram respectivamente uma média (desvio padrão) de 7,3 (1,5) VS. 0,6 (1,0), com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney. Também foram correlacionados com o julgamento clínico de gravidade do MDE que utilizou um critério combinado dos escores da 17-HAM-D e a aplicação com a SCID-I. A concordância quanto à gravidade foi de 100%, o que pode ter ocorrido em decorrência das duas avaliações clínicas.

No grupo PPD, os episódios moderados (55%) foram mais frequentes do que os leves (24%) e graves (21%). A porcentagem dos MDEs com características clínicas melancólicas (84%) foi maior do que os com características atípicas (16%). Apesar de discussões na literatura sobre MDD atípica e melancólica (JURUENA; CLEARE,

2007; JURUENA et al., 2011; PARKER et al., 2010a, 2010b; TAYLOR; FINK, 2008) foram adotados os critérios operacionais do DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000) contidos na entrevista estruturada da SCID-I (DEL-BEN et al., 2001). As distribuições de frequência desta caracterização clínica na amostra se correlacionam com os dados encontrados da literatura (LAMERS et al., 2010; PARKER; PATERSON, 2014; PARKER et al., 2010a).

No grupo PPD, 64% dos MDEs se iniciaram no período puerperal, enquanto 36% se iniciaram na gestação. Embora tenha sido possível delimitar o início do MDE atual, não conseguimos identificar a exata duração do MDE, sendo que nas duas abordagens psiquiátricas e no seguimento clínico com informações retrospectivas das pacientes com PPD, conseguimos aventar possíveis explicações para isto: início insidioso dos MDEs; sobreposição dos sintomas depressivos com queixas próprias da gestação ou do puerpério; foco dos cuidados obstétricos centrarem-se no bem estar materno fetal; mito de que a gestação seria protetora para os transtornos mentais; quebra das expectativas maternas frente à possibilidade de um adoecimento. Tais fatores estão de acordo com a literatura. O DSM-5 aponta que 50 % dos MDE identificados no “pós-parto”, começam na gestação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Um estudo americano evidenciou que 33% dos quadros de PPD se iniciam na gestação, sendo que 27% ocorrem num período muito precoce da gestação (WISNER et al., 2013). A literatura sugere que a maior parte dos casos de PPD se inicia no período gestacional, e que sua instalação ocorre de maneira insidiosa havendo uma sobreposição de queixas somáticas próprias da gestação com queixas de MDD. Tais fatores citados acima colaboram para o subdiagnóstico desta condição na gestação. Contudo, o quadro evolui e se torna mais evidente no puerpério com o aumento das demandas que ocorrem sobre a mãe (BOWEN; MUHAJARINE, 2006; O'HARA; MCCABE, 2013; O'HARA; WISNER, 2014).

Os grupos diferiram quanto à história de trauma precoce, entendido como história positiva de negligência, abuso e violência na infância. Dados da literatura sustentam a associação entre trauma precoce e MDD. Inclusive, podem levar à alterações de ritmo e reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal presentes no MDD com história de trauma precoce (BÜTTNER et al., 2015; JURUENA, 2013; MARTINS et al., 2011; MELLO et al., 2007; TOFOLI et al., 2011). No entanto, os estudos de

associação entre abuso sexual na infância e PPD ainda são controversos (WOSU; GELAYE; WILLIAMS, 2015).

A EPDS, pela facilidade e rapidez de aplicação, é a escala mais utilizada para rastreamento de sintomas depressivos que se manifestam após o parto, sendo validada para diversos países, com boa sensibilidade e especificidade (70 a 85%, dependendo do ponto de corte utilizado) (ADOUARD; GLANGEAUD-FREUDENTHAL; GOLSE, 2005; GIBSON et al., 2009; LOGSDON; USUI; NERING, 2009; PITANUPONG; LIABSUETRAKUL; VITTAYANONT, 2007). Sua aplicação por telefone é uma boa alternativa para saúde pública e pesquisa (FIGUEIREDO et al., 2014). Foi utilizada como parte dos critérios de definição do grupo HP (pontuação menor que 12) e PPD (pontuação maior ou igual a 12), sendo o *“cutt off”* de 12 o de melhor valor de predição na amostra brasileira (SANTOS et al., 2007). Naturalmente os grupos apresentam diferenças nos valores da EPDS. As diferenças de pontuação entre os grupos PPD e HP foram respectivamente com média (desvio padrão) de 4,0 (3,1) versus 17 (4,3), com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney.

Desenvolvida há mais de 50 anos (HAMILTON, 1960), a 17-HAM-D foi traduzida, adaptada e validada para o português (CARVALHO et al., 1993). Também foi elaborada para avaliadores clínicos para quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes com MDD, não sendo recomendada para outros transtornos nem para pessoas normais. Não se constitui num instrumento diagnóstico, mas sim de evolução e quantificação dos sintomas depressivos, incluindo sintomas somáticos e de ansiedade relacionada à quadros depressivos (HEDLUNG; VIEWEG, 1979). Serve de padrão de comparação para o desenvolvimento de outras mais recentes. Seu uso se estendeu para separação dos grupos HP (pontuação menor que 8) e PPD (pontuação maior ou igual a 8), com intuito de garantir a exclusão de participantes com sintomatologia depressiva do grupo HP. No grupo PPD, o uso da classificação categórica, embora possa auxiliar na separação dos casos MDE leve (pontuação 8-16), moderados (17-24), e grave (25-50), deve ser ponderada junto com avaliação clínica considerando a SCID-I, número de critérios A, escala AGF, resposta ou refratariedade à terapêutica instituída. Em nosso trabalho, as duas avaliações clínicas, na triagem e no dia da MRS, fundamentadas no diagnóstico multiaxial do DSM-IV-TR, incluindo a entrevista da SCID-I e a aplicação dos questionários e escalas psicométricas já descritas, houve uma concordância de 100

% quanto à severidade dos episódios de MDE. As diferenças entre os grupos PPD e HP foram, respectivamente, com média (desvio padrão) de 24,3 (5,7) versus 2,8 (2,3) com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney, conforme esperado, inclusive pela separação entre os grupos HP e PPD

O BAI (BECK et al., 1988) traduzido e validado para o português (CUNHA, 2001) foi empregado tanto como instrumento de auxílio para o diagnóstico dos transtornos ansiosos quanto dos sintomas ansiosos concomitantes aos MDEs. Possui um uso consagrado na literatura para avaliar sintomas ansiosos. Os transtornos ansiosos são condições altamente prevalentes, muitas vezes subdiagnosticados (STEEL et al., 2014). Pela alta frequência na população não foram excluídos os participantes com tais diagnósticos. Podem ocorrer conjuntamente com outros transtornos neuropsiquiátricos, e frequentemente com MDD (COMBS; MARKMAN, 2014). O BAI foi utilizado para avaliar os sintomas ansiosos. Verificamos uma ocorrência maior de transtornos ansiosos no grupo PPD, 17 (52%), em relação ao grupo HP, 10 (40%), embora os grupos não tenham apresentado diferenças com significância estatística pelo teste de Fisher ($p = 0,43$). Dentro das outras comorbidades psiquiátricas do eixo I do DSM-IV-TR, as incidências e percentuais intra grupos dos transtornos ansiosos foram leves, comparando os grupos PPD VS. HP foram: transtorno de ansiedade generalizada - 10 (53%) versus 3 (25%); transtorno de ansiedade social - 2 (11%) versus 2 (17%), fobia específica - 4 (21%) versus 5 (42%), transtorno do pânico 1 (5%) versus 0 (0%). Não foram observados outros transtornos ansiosos. A casuística é semelhante aos achados descritos na literatura (BECK et al., 2008). Também, enquanto variável contínua, a pontuação média (desvio padrão) do BAI nos grupos PPD e HP foram respectivamente 24,3 (12,9) VS. 8,8 (7,2), $p < 0,01$ pelo teste de Mann-Whitney, guardando correspondência com os dados da literatura.

O total de comorbidades do Eixo I no grupo PPD, quando comparado ao grupo HP com o respectivo percentual intergrupo, foi de 19 (58%) versus 12 (36%) desconsiderando a exclusão do transtorno afetivo bipolar tipo 1 e a síndrome de dependência à cocaína. Apresentaram média (desvio padrão) respectivamente de 0,63 (0,75) versus 0,56 (0,82), $p = 0,63$ pelo teste de Mann-Whitney. Além dos transtornos ansiosos já mencionados, as incidências e percentuais intra grupos PPD versus HP foram para: síndrome de dependência à nicotina - 1 (5%) versus 1 (8%); uso abusivo prévio de álcool remitido - 1 (5%) versus 0 (0); transtorno conversivo

prévio remitido – 0 (0%) versus 1(8%). Tais comorbidades refletem não apenas à alta prevalência de transtornos ansiosos na população, mas também o que é relatado pela literatura, uma alta prevalência de comorbidades com as síndromes depressivas (STEEL et al., 2014).

No Eixo II da DSM-IV-TR foram encontrados transtornos de personalidade do grupamento B, sendo 5 casos (83%) no grupo PPD e 1 caso (17%) no grupo HP, embora a diferença não tenha sido significativa. A associação entre transtornos de personalidade (eixo II da DSM-IV-TR) e MDD é comum, e a literatura sugere que isto também ocorra nos casos de PPD (AKMAN; UGUZ; KAYA, 2007)

Ao se considerar os diagnósticos atuais e pregressos do Eixo III da DSM-IV-TR (KAHL et al., 2012), o grupo PPD e HP apresentaram respectivamente média (desvio padrão) de 2,42 (1,5) VS. 1,68 (1,44), com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney. No grupo PPD foram contabilizadas 62 condições e no grupo HP 37, representando respectivamente um percentual entre os grupos de 63 % versus 37%. As condições clínicas atuais com potencial repercussão no sistema nervoso central, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 e disfunção tireoidiana estavam compensados na realização dos exames. Obesidade e sobrepeso avaliados pelo índice de massa corpórea (Kg/m^2) maior ou igual a 25 foram encontrados em 21 (66%) no grupo PPD e em 11 (34%) participantes no grupo HP, embora os grupos tenham sido homogêneos pelo teste de Fisher. Na avaliação do BMI (kg/m^2) o grupo PPD e HP apresentaram respectivamente a média (desvio padrão) de 27,58 (5,31) versus 26,3 (5,39) com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney. Assim, embora as diferenças não tenham alcançado relevância estatística, maiores incidências de sobrepeso e obesidade e maiores valores de BMI foram encontradas no grupo PPD. Maiores índices de massa corpórea frequentemente ocorrem pela proximidade com a gestação e um deficiente controle dos aspectos nutricionais e do ganho de peso no seguimento pré-natal. No entanto, estudos demonstram associação entre MDD e a síndrome metabólica (BELMAKER; AGAM, 2008; HEISKANEN et al., 2006; KAHL et al., 2012; SZCZEPANSKA-SADOWSKA et al., 2010), assim como entre PPD e o ganho de peso (KAPADIA et al., 2015). No entanto, isto não foi observado neste trabalho.

O Eixo IV do DSM-IV-TR é utilizado para relatar problemas psicossociais que podem afetar o diagnóstico, tratamento e prognóstico dos transtornos mentais, além de

representarem eventos vitais negativos, uma dificuldade ou deficiência ambiental, familiar ou interpessoal, devendo ser anotados tantos quanto sejam considerados relevantes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). No eixo IV do DSM IV-TR, o número total de estressores quantificados por questionamento ativo foi respectivamente para os grupos PPD e HP de 90 (62%) VS. 20 (18%). Numa avaliação quantitativa a média (desvio padrão) para os grupos PPD e HP foram respectivamente 2,61 (1,41) VS. 0,96 (1,02), com $p < 0,01$ pelo teste Mann-Whitney. Eles se concentraram mais nas categorias “Problemas com o grupo primário de apoio”, seguidos em ordem decrescente de frequência pelas categorias “problemas ocupacionais”, “problemas econômicos”, e “problemas de moradia”. Era comum, nas participantes, em especial às do grupo HP, conflitos com o parceiro e com os familiares, preocupações sobre afastamento ou dispensa do serviço, e dificuldades em encontrar novo emprego na condição de puérperas. Disto decorriam as dificuldades econômicas. Problemas familiares e econômicos convergiam para dificuldades de moradia. É conhecido que estressores psicossociais estão envolvidos na fisiopatologia e desenvolvimento MDD (CHARNEY; MANJI, 2004; JOËLS; BARAM, 2009; KENDLER; THORNTON; GARDNER, 2000; KENDLER, 2000; LIU; ALLOY, 2010). Além disto, tais estressores também são fatores de risco para a PPD (DENNIS; LETOURNEAU, 2007; GLOVER, 2014; NGAI; NGU, 2015; SHAW et al., 2006; STUART-PARRIGON; STUART, 2014; THOMASON et al., 2014; UMBOH; HOW; CHEN, 2013).

A dominância hemisférica cerebral (direita, esquerda ou mista) é definida pela dominância cerebral da linguagem, de difícil estimativa na prática clínica e de pesquisa, visto a necessidade de técnicas para inibir ou estimular funcionalmente a área de Broca, determinando a dominância cerebral. No entanto, a definição da lateralidade do membro superior dominante foi estabelecida por meio da aplicação do questionário de lateralidade de Edimburgo (OLDFIELD, 1971), muito utilizada em estudos de neuropsicologia e de comportamento. Não houve diferença entre os grupos, sendo que quase toda a amostra apresentou dominância direita.

5.2 Neuroquímica do dIPFC

Este estudo identificou alterações metabólicas no dIPFC esquerdo ao comparar puérperas saudáveis (HP) com puérperas deprimidas (PPD). Foram verificados reduções no complexo do glutamato (Glx: Glutamato + Glutamina) e do N-acetil-aspartato-glutamato (NAA) no dIPFC no grupo de PPD. Também observamos que os níveis de Cr no dIPFC tendem a aumentar com a idade (em anos) das participantes.

Evidências da literatura apontam para associações entre MDD e reduções de Glu e do Glx no PFC (HASLER et al., 2007; LUYKX et al., 2012; PORTELLA et al., 2011; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010).

Em contrapartida, existem indícios de que intervenções de neuromodulação e farmacológicas em quadros depressivos reverteriam estas alterações neuroquímicas. Assim, estudos que comparam a neuroquímica no dIPFC esquerdo em pacientes com MDD no pré e pós tratamento, com intervenções de rTMS alta frequência (LUBORZEWSKI et al., 2007; MICHAEL et al., 2003b; YANG et al., 2014) e ECT para casos refratários (MICHAEL et al., 2003c), encontraram normalização dos níveis reduzidos de Glx no pós tratamento no PFC, e até mesmo no ACG bilateral (PFLEIDERER et al., 2003; ZHANG et al., 2013) corroborando nossos achados. Da mesma forma, pacientes com MDD remitido após tratamento farmacológico apresentam uma normalização dos níveis de Glu no dIPFC (GRIMM et al., 2012).

Além disto, existem evidências de disfunção metabólica e dano neuronal representado pela redução de NAA (SÖZERI-VARMA et al., 2013) no PFC. Também, dados prévios da literatura apontam para uma correlação inversa entre o tempo de evolução do MDD e os níveis de NAA (BRAMBILLA et al., 2005; MICHAEL et al., 2003c; PORTELLA et al., 2011). Pacientes com MDD tratados com fluoxetina por 6 semanas apresentaram recuperação dos baixos valores de NAA/Cr no mPFC, sugerindo uma melhora da disfunção e lesão neuronal (GONUL et al., 2006). Pacientes com MDD refratária tratada com ECT apresentaram aumento do NAA junto com Glx na região amigdalар esquerda (MICHAEL et al., 2003a).

As propriedades de novos agentes farmacológicos para MDD que atuam sobre o receptor N-methyl-D-aspartate (NMDAR), incluindo antagonistas, agonistas parciais

como lamotrigina, ketamina (NICIU et al., 2014a, 2014b; WILLIAMS; SCHATZBERG, 2016; XU et al., 2015) entre outros agentes que influenciam a transmissão glutamatérgica (HERESCO-LEVY et al., 2013; LAUTERBACH, 2011, 2012; ZARATE et al., 2013). Ocorre melhora na sintomatologia, na cognição e na neuroplasticidade, corroborando a importância do ciclo do glutamato para a MDD e nossos achados. (DELORENZO et al., 2015; GRIMM et al., 2012; MCOMISH et al., 2016; PILC; WIEROŃSKA; SKOLNICK, 2013; RANTAMÄKI; YALCIN, 2016; SKOLNICK; POPIK; TRULLAS, 2009). Até mesmo a modulação indireta do sistema glutamatérgico, como a que ocorre com a tianeptina (MCEWEN et al., 2010) e a vortioxetina (MAHABLESHWARKAR et al., 2015), causam melhora cognitiva e sintomatológica no MDD. De forma recíproca, esta disfunção neuroquímica do dIPFC seria um possível alvo de agentes terapêuticos com potencial implicação clínica, sendo que podem ser eficazes na PPD, devendo-se ponderar a relação efetividade vs. custo para o MDD, a qual é diferente para gestante e/ou puérpera na PPD. (DEUTSCHENBAUR et al., 2016; DUTTA; MCKIE; DEAKIN, 2015; IADAROLA et al., 2015; SRIVASTAVA; GANGWAR; KUMAR, 2015)

Este conjunto de estudos de neuroimagem e de intervenções terapêuticas já reportados para MDD, caminham na mesma direção corroborando nossos achados.

Adicionalmente, o dIPFC está envolvido na fisiopatologia do MDD ao participar tanto das vias de processamento e regulação emocional, integrando o DAS (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; OCHSNER; GROSS, 2005, 2008; PHILLIPS, 2003; PRICE; DREVETS, 2012; RIVE et al., 2013), quanto das funções executivas e processos cognitivos (LEE et al., 2012; MCINTYRE; LEE, 2015; PEHRSON; SANCHEZ, 2014; PEHRSON et al., 2014).

A redução do complexo do glutamato também pode sugerir hipoatividade cortical no dIPFC, que por sua vez estaria supostamente relacionada à disfunção cognitiva, e isto tem sido documentado em muitos estudos de neuroimagem funcionais no MDD (GOLDIN et al., 2008; KAISER et al., 2015; KIM; HAMANN, 2007; LENER; IOSIFESCU, 2015; MURROUGH et al., 2011; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014).

Uma disfunção do sistema glutamatérgico e do metabolismo do Glu parecem estar implicados na fisiopatologia do MDD (ABDALLAH et al., 2014; DEUTSCHENBAUR et al., 2016; DUMAN, 2014; JOHN et al., 2012; JUN et al., 2014; KRYSTAL;

SANACORA; DUMAN, 2013). Uma disfunção neuroglial, envolvendo o metabolismo glutamatérgico também é sugerida na fisiopatologia do MDD (HERTZ; ZIELKE, 2004; JOHN et al., 2012; PEHRSON; SANCHEZ, 2015; SANACORA; BANASR, 2013), podendo embasar uma interpretação bioquímica de nossos achados no dIPFC.

Algumas hipóteses indicam que é possível que ocorra (1) redução da conversão glial de glutamato para glutamina por disfunção ou “*downregulation*” da enzima glial glutamina sintetase (HERTZ; ZIELKE, 2004); (2) redução da recaptura glial da fenda sináptica por prejuízo dos transportadores de glutamato. (HERTZ; ZIELKE, 2004; SANACORA; BANASR, 2013; SANACORA et al., 2004; WALTER et al., 2009). Consequentemente há um acúmulo excitotóxico de glutamato na fenda sináptica (GOTTSCHALK et al., 2015; WALTER et al., 2009), levando à redução da densidade neural e glial. Isto estaria relacionado à redução dos marcadores de integridade neuronal como o próprio glutamato e o NAA (LANZ et al., 2014; RAJKOWSKA; MIGUEL-HIDALGO, 2007; RAJKOWSKA, 2000; SANACORA; BANASR, 2013). (Figura 10)

Figura 10 – Uma representação esquemática da disfunção neuroglial e excitotoxicidade glutamatérgica no dIPFC esquerdo. Estão representados os neurônios glutamatérgicos (em vermelho), os neurônios gabaérgicos (em verde) e as células da astroglia. O Glu liberado na fenda sináptica é rapidamente absorvido, sobretudo pelos astrócitos, e transformado em Gln pela glutamina sintetase (GSE), que pode ser utilizada tanto pelos neurônios quanto pelos astrócitos para produção de novo Glu. Diferentemente dos neurônios, os astrócitos também conseguem produzir Glu a partir da glicose ou do lactato do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), regulando a transmissão glutamatérgica. O Glu é um precursor da síntese de GABA. Há um ciclo do Glu/Gln/GABA dependente de consumo energético, e de um acoplamento de células gliais e neuronais para a reposição de Glu ou GABA. Forma-se um “sistema tampão” para a transmissão gabaérgica e glutamatérgica. No entanto na disfunção neuroglial, postula-se que há: a) uma disfunção glial com uma redução da conversão glial de Glu para Gln por disfunção ou “*downregulation*” da enzima glial “glutamina sintetase”; b) redução da recaptura glial do Glu na fenda sináptica por prejuízo dos transportadores de glutamato. No entanto, o astrócito continua produzindo glutamina a partir do ciclo do ácido tricarboxílico, utilizada pelos neurônios glutamatérgicos e gabaérgicos. Com um desbalanço da neurotransmissão gabaérgica reduzida e glutamatérgica aumentada haveria um excesso de Glu na fenda sináptica, de modo que pode ocorrer um influxo de cálcio e sódio pelos receptores NMDA nos neurônios glutamatérgicos, além de outros efeitos sobre receptores não NMDA, gerando radicais livres e consequente lesão, disfunção e morte celular. Pode haver redução da arborização dendrítica e da densidade glial com liberação dos marcadores de integridade neuronal, o NAA e NAAG, além da redução do próprio Glu. TCA: ciclo do ácido tricarboxílico ou de Krebs. NAA: N-acetil-aspartato e N-acetil-aspartato-glutamato; GSE: glutamina sintetase; Ca^{++} : cálcio; Na^{+} : sódio; Canal NMDA: receptor e canal de receptores N-metil-D-aspartato; Receptores não NMDA: outros receptores glutamatérgicos que não NMDA.

Também é possível que ocorra redução do GSH, um dos principais antioxidantes do CNS (GODLEWSKA; NEAR; COWEN, 2015; LAPIDUS et al., 2014). Alguns dados da literatura sugerem que a administração de glicina (KAUFMAN et al., 2009) e N-acetilcisteína poderiam melhorar o estresse oxidativo, possivelmente favorecendo a formação do GSH e melhorando alterações metabólicas envolvidas em transtornos neuropsiquiátricos (DAS NEVES DUARTE et al., 2012).

De outra forma, há um corpo de evidências indicando a redução dos níveis de GABA no OCC (SANACORA et al., 1999), particularmente no subtipo melancólico de MDD (SANACORA et al., 2004), no dmPFC e vlPFC em adultos, juntamente com redução do Glu (HASLER et al., 2005), e no ACG de adolescentes (GABBAY et al., 2012). Além disso, após intervenção terapêutica, os níveis retornam ao normal com ISRS (SANACORA et al., 2002) ou ECT (SANACORA et al., 2003). Haveria um suposto descompasso entre um excesso na transmissão glutamatérgica excitatória e um déficit inibitório dos neurônios gabaérgicos (JUN et al., 2014; LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014; STAN et al., 2014; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010). No processo de excitotoxicidade glutamatérgica (GOTTSCALK et al., 2015; WALTER et al., 2009) e déficit inibitório gabaérgico, os neurônios glutamatérgicos podem sofrer disfunções nos mecanismos de cascatas dos segundos mensageiros e falha em regular os receptores glutamatérgicos, sendo possível que ocorra a entrada excessiva de cálcio e sódio, e déficits do GSH com estresse oxidativo (GODLEWSKA; NEAR; COWEN, 2015; LAPIDUS et al., 2014), gerando neurotoxinas e radicais livres, inclusive podendo progredir para morte celular (ALMEIDA et al., 2010; DANTZER et al., 2011; GUO et al., 2012; KISS et al., 2012; NUMAKAWA et al., 2014; ZHANG et al., 2012). Estudos em outros transtornos neuropsiquiátricos como na esquizofrenia utilizaram o nitroprussiato de sódio endovenoso, enquanto doador de óxido nítrico, que possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e modulatórias da neurotransmissão glutamatérgica, obtendo melhora clínica significativa (HALLAK et al., 2013), inclusive de sintomas cognitivos (MAIA-DE-OLIVEIRA et al., 2015), o que corrobora a importância da modulação oxidativa, inflamatória e neurometabólica no tratamento destas condições neuropsiquiátricas.

Uma melhor caracterização de uma disfunção neuroglial seria possível com novas técnicas que avaliassem os compartimentos gliais e neuronais de forma separada. Um estudo experimental em ratos utilizou a MRS com campo 14.1 T e infusão de 2-

^{13}C -acetato, consumido apenas pelas células gliais, e a partir do ^{13}C conseguiram avaliar a dinâmica do Glu e a Gln e do TCA nos dois diferentes tipos de compartimento celular.(LANZ et al., 2014)

5.3 Neuroquímica do dIPFC e a cognição

O dIPFC faz parte do circuito pré-frontal dorsolateral, funcionalmente responsável pela função executiva (D' Espósito,2003). Funções executivas incluem a habilidade de organizar uma resposta comportamental para resolver um problema complexo (incluindo aprender novas informações, copiar figuras complicadas e fazer uma busca sistemática na memória), a ativação de memórias remotas, o autodirecionamento e a independência de contingências ambientais, a troca e a manutenção de conjuntos de comportamento de forma apropriada, a geração de programas motores e o uso de habilidades verbais para guiar o comportamento (ARCINIEGAS, 2013; BURRUSS et al., 2000; MEGA; CUMMINGS, 1994).

Muito da esfera sintomatológica dos transtornos depressivos afetam a cognição (AUSTIN, 2001; DIENER et al., 2012; DISNER et al., 2011; LEE et al., 2012; MARAZZITI et al., 2010; MARIN et al., 2011; MCINTYRE; LEE, 2015; PAPAKOSTAS, 2014; TRIVEDI; GREER, 2014). Sintomas como “desatenção”, “dificuldade para se concentrar ou tomar decisões”, além de queixas de memória fazem parte dos critérios diagnósticos da CID-10 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992) e do DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) do MDD. Muitos estudos de neuroimagem relacionam a hipoatividade cortical do dIPFC com prejuízo ou sintomas cognitivos (GOLDIN et al., 2008; KAISER et al., 2015; KIM; HAMANN, 2007; LENER; IOSIFESCU, 2015; MURROUGH et al., 2011; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014). De outra forma, a modulação do prejuízo cognitivo vem sendo proposta como uma das intervenções terapêuticas nos quadros de MDDs (KEEFE et al., 2014; LEE et al., 2012; MURROUGH et al., 2011; PEHRSON; SANCHEZ, 2014; PEHRSON et al., 2014; ROISER; ELLIOTT; SAHAKIAN, 2012).

Evidências na literatura sugerem que ocorra uma excitotoxicidade glutamatérgica no PFC em quadros de MDD, com subsequente dano, perda neuronal, redução no metabolismo e da neurotransmissão glutamatérgica, finalmente acarretando uma disfunção cortical destas áreas. (IADAROLA et al., 2015; KEEFE et al., 2014; LAUTERBACH, 2012; PEHRSON; SANCHEZ, 2014; PEHRSON et al., 2014). E, as anormalidades neuroquímicas deste estudo nos pacientes com PPD parecem comportar-se de forma semelhante ao dos quadros de MDD.

Um déficit glutamatérgico e uma disfunção neuroglial encontrados neste estudo seriam possíveis substratos neuroquímicos indicando um comprometimento em nível celular e bioquímico desta região, possivelmente envolvida tanto nas funções quanto nos sintomas cognitivos. Intervenções terapêuticas que modulassem ou reverteressem estas alterações poderiam apresentar um impacto clínico na dimensão cognitiva do MDD e possivelmente do PPD. No entanto, ressaltamos que como neste trabalho não foi realizada uma avaliação neuropsicológica que quantificasse os domínios cognitivos, tais associações são conceituais e especulativas.

Além disso, há um consenso de que diferentes áreas corticais pertencentes ao VAS e ao DAS estejam associadas à fisiopatologia do MDD (KERESTES et al., 2014; PHAN et al., 2002a; WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013) ao participarem das vias neurais do processamento emocional, possuindo estados de hipo ou hiperfuncionalidade no MDD (CARLSON et al., 2006; DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; DREVETS; RAICHLE, 1992; DREVETS; SAVITZ; TRIMBLE, 2008; DREVETS, 2000, 2004; DREVETS et al., 1997; LENER; IOSIFESCU, 2015; MURPHY; NIMMO-SMITH; LAWRENCE, 2003; MURRAY; WISE; DREVETS, 2011; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a; PRICE; DREVETS, 2012). Entre as áreas hipoativas, encontra-se o dIPFC esquerdo, guardando correspondência com o achado da redução do complexo do glutamato encontrada neste trabalho. De forma contrária, o vmPFC é descrito como hiperativo em estudos de neuroimagem funcional (DIENER et al., 2012; GOLDIN et al., 2008; KAISER et al., 2015; KIM; HAMANN, 2007; LENER; IOSIFESCU, 2015; MURROUGH et al., 2011; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014). Também é conhecido o seu papel funcionalmente oposto na sintomatologia da MDD (KOENIGS; GRAFMAN, 2009; MURROUGH et al., 2011).

Em outra pesquisa, onde 12 puérperas saudáveis foram pareadas com 12 participantes com PPD, McEwen et al, 2012, encontraram um aumento do complexo do Glu no vmPFC nos casos de PPD. Já este estudo avaliou o dIPFC esquerdo, área funcionalmente oposta ao vmPFC, na fisiopatologia da MDD encontrando diminuição do Glx sugerindo que os papéis opostos destas áreas evidenciados no MDD (KOENIGS; GRAFMAN, 2009) também parecem ocorrer quando se avalia a neuroquímica no PPD. Entretanto, diferenças metodológicas entre estes trabalhos devem ser consideradas.

Desta forma, inferencialmente, o dIPFC hipoativo e o vmPFC hiperativo, desbalanceariam a regulação cognitiva do processamento emocional, predominando pensamentos ruminatórios e o afeto negativo em contraposição à avaliação e ao distanciamento cognitivo (KOENIGS; GRAFMAN, 2009; MURROUGH et al., 2011; WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Isto também seria um fator adicional colaborando para a disfunção cognitiva (HAMILTON et al., 2015; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014).

5.4 A relação dos níveis de Cr e a idade no dIPFC

A Cr, composta predominantemente de creatina e fosfocreatina, funciona como um reservatório de fosfato de alta energia, inclusive no tamponamento ATP-ADP, a fim de manter os níveis de ATP. Assim, o pico de Cr reflete indiretamente o metabolismo energético. (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996; LEE; QUEK; KRISHNAN, 2014). Embora seja relativamente estável nos neurônios e na glia, a Cr pode sofrer variações em certas áreas na dependência de condições clínicas (GRUBER et al., 2008; ONGÜR et al., 2009; STANLEY, 2002; TIBBO et al., 2013).

Já foram relatadas alterações dos metabólitos com o aumento da idade como declínio do Glu no Hipp e no ACG, e o aumento do Gln no ACG, numa amostra de 118 participantes (59 mulheres), com uma amplitude de idade entre 19 a 59 anos (HÄDEL et al., 2013). Também, um estudo que avaliou quatro regiões mais frequentemente afetadas por condições neurodegenerativas (lobo frontal esquerdo, lobo temporal medial esquerdo, e a região pósteromedial), e comparou 31

participantes saudáveis com mais de 55 anos (grupo 1) com 20 participantes saudáveis abaixo dos 30 anos (grupo 2). No grupo 1 houve uma correlação negativa entre idade e Cho/Cr na região frontal e NAA/Myo na região temporal. No grupo 2, encontrou-se correlação positiva entre idade e Myo/Cr e NAA/Cho nas regiões temporais, e correlação positiva entre idade e NAA/Myo na região temporal. Ao comparar os grupos, nos lobos frontais e a região pósteromedial, NAA/Cr, NAA/Cho e NAA/Myo foram menores no grupo 1, sendo que não houve diferenças entre Cho/Cr ou Myo/Cr. Nas mulheres, os NAA/Cr e Cho/Cr foram mais altos no lobo temporal quando comparados aos homens (GARCÍA SANTOS et al., 2010). Apesar de uma variabilidade entre os estudos sobre a influência da idade nos metabólitos, há uma tendência em assumir que NAA e seus “ratios” tendem a diminuir com o avançar da idade, enquanto Cho, Cr e Myo e numa extensão menor Cho/Cr e Myo/Cr tendem a aumentar com o avanço da idade (CHANG et al., 1996; GARCÍA SANTOS et al., 2010; GRACHEV et al., 2001; GRUBER et al., 2008; HÄDEL et al., 2013; KAISER et al., 2005a, 2005b; SAILASUTA; ERNST; CHANG, 2008). Tais evidências sustentam que ocorra uma variabilidade dos metabólitos obtidos com MRS com a idade, inclusive a Cr, sobretudo em idosos. Outra pesquisa correlacionou positivamente o aumento da concentração absoluta da Cr e com o avançar da idade no lobo frontal, sendo que a Cr aumentaria 10% da média por década. No entanto, isto seria mais significativo em pacientes idosos (GRUBER et al., 2008). Uma metanálise (10 estudos, somando 20 regiões) verificou-se que a Cr aumenta com a idade em 7 regiões, sendo 5 regiões frontais e 2 regiões parietais em sujeitos idosos (acima de 60 anos) (HAGA et al., 2009).

Em nosso estudo, embora tenha se encontrado uma correlação entre o aumento da idade das participantes e dos níveis de Cr no dIPFC, há uma pequena amplitude de idade entre as participantes (de 21 anos), sendo a idade mínima de 19 e a máxima de 40 anos, com média (desvio padrão) de 28,29 anos (5,36), e mediana 29 anos. Ao se considerar os grupos, a média (desvio padrão) de idade por grupo foi de 29 (6) anos no grupo HP e 27,7 (4,8) anos no grupo PPD, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,43$). Outro aspecto a ser considerado é relação encontrada. A cada ano, a Cr aumentaria 0,03, com IC 95% situado entre 0,0044 (que aproximamos para 0 em nossa tabela) a 0,06. Considerando uma amplitude de 21 anos, e o coeficiente de estimação de 0,03, esta

variação seria de $0,03 \times 21 = 0,63$ mM, mas podendo ser ainda menor ao se considerar o limite inferior do IC 95% próximo a zero. Assim, as participantes possuíam um pequeno intervalo de tempo de idade, de modo que há uma limitação para o número de puérperas em cada década, e a associação entre aumento da idade e a Cr é muito pequena, tornando este achado secundário e pouco importante na interpretação dos dados. Por fim, a idade foi utilizada como covariável, controlando a comparação entre os grupos no modelo de ANCOVA.

5.5 Neuroquímica do ACG bilateral

No ACG, a utilização de contraceptivos hormonais compostos somente de progestágenos aumentou os valores Glu e Glx quando comparada ao grupo que não utilizou progestágenos isoladamente

Estudos prévios indicam evidências de redução dos níveis de Glx no ACG em pacientes com MDD (AUER et al., 2000; LUYKX et al., 2012; MICHAEL et al., 2003b; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010). Em pacientes com MDD submetidos à ECT foi relatado no ACG aumento dos níveis de Glx (PFLEIDERER et al., 2003), e do Glx e NAA pós ECT (MICHAEL et al., 2003a). Também, após tratamento farmacológico, houve aumento dos valores de NAA/Cr no ACG (GONUL et al., 2006), dos níveis de Glu, Gln e NAA no ACG e no hemisfério cerebelar direito (CHEN et al., 2014). No entanto, em nosso trabalho, não foram encontradas alterações comparando os grupos PPD e HP.

Existem evidências consolidadas sobre diferentes efeitos dos progestágenos e estrógenos sobre receptores no SNC, influenciando a neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, glutamatérgica, e consequentemente o comportamento (BARTH; VILLRINGER; SACHER, 2015; DEECHER et al., 2008; GALEA; LEUNER; SLATTERY, 2014; GOBINATH; MAHMOUD; GALEA, 2014; PAWLUSKI; LAMBERT; KINSLEY, 2015; WORKMAN; BARHA; GALEA, 2012). O principal esteroide sexual estudado neste campo de conhecimento parece ser o estrógeno. Assim, por exemplo, num modelo animal em que fêmeas “*Wistar*” ovariectomizadas com hipoestrogenismo produzindo comportamentos depressivos, o emprego da ketamina reverteu alterações comportamentais (DA SILVA MOREIRA et al., 2016). A terapia de reposição

hormonal no período precoce da menopausa com tibolona, que possui propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas, aumentou a razão Cho/Cr e diminuiu NAA/Cho no Hipp direito, no ACG, no giro posterior do cíngulo, e no dIPFC (MAHMUTYAZICIOĞLU et al., 2014). Um estudo “*resting state*” de conectividade funcional que avaliou a porção anterior do “*default mode network*” e a “*network*” do controle executivo encontrou diferenças entre o uso de contraceptivo oral combinado e o ciclo menstrual natural nas mulheres. Na fase folicular houve aumento da conectividade, principalmente no giro frontal médio, no giro angular esquerdo e no ACG direito comparada ao uso dos contraceptivos e a fase lútea do ciclo menstrual (altos níveis de progestágenos). Assim, a conectividade reduzida nestas regiões, que estão associadas ao processamento emocional e com o controle cognitivo, podem indicar um efeito modulatório da fase lútea e dos contraceptivos nestes processos (PETERSEN et al., 2014).

Em mulheres com PMDD, já foram relatadas reduções dos valores de GABA/Cr no ACG, mPFC e gânglios da base esquerda, assim como os menores valores de Glx ratio no ACG e mPFC em estudos de MRS (LIU et al., 2015).

Em estudos de neuroimagem funcional de mulheres com MDD, o aumento de progesterona e os baixos níveis de estradiol foram associados com a hipoativação do OFC, subACG, Hipp, além da desregulação do sistema nervoso autônomo parassimpático (HOLSEN et al., 2011). Também foi verificado um efeito dose dependente da progesterona na atividade da amígdala na tarefa de reconhecimento de faces aterrorizantes, assim como um acoplamento funcional da amígdala com o córtex medial pré-frontal. (VAN WINGEN et al., 2011). De outra forma, o aumento do complexo do glutamato (Glu e Glx) pode indicar uma hiperatividade do ACG, frequentemente descrita em estudos de MDD (DIENER et al., 2012; KERESTES et al., 2014; LENER; IOSIFESCU, 2015; MURROUGH et al., 2011; PHAN et al., 2002b). Adicionalmente, o ACG está envolvido no processamento do estímulo emocional, estando hiperativo e colaborando para que o VAS sobreponha-se funcionalmente ao DAS (MURPHY; NIMMO-SMITH; LAWRENCE, 2003; PHILLIPS, 2003; PHILLIPS et al., 2003a; PRICE; DREVETS, 2012).

Em um trabalho que avaliou a neuroquímica no ACG comparando MDD psicótica (n=20) com MDD não psicótica (n=20) e voluntários saudáveis (n=20), foi identificada redução dos níveis de Glu e Cho no grupo de MDD psicótica, sem que

houvesse diferenças entre MDD e voluntários. Também, o perfil metabólico sofreu interação entre diagnóstico e sexo, havendo uma redução dos níveis de Glu e Glx nos homens com relação às mulheres dentro do grupo de MDD psicótica, sugerindo uma neuroproteção dos hormônios femininos (SÁ, 2011).

Uma metanálise de 32 estudos de fMRI de conectividade funcional demonstrou que, o sbACG apresentava aumento da atividade/conectividade em pacientes com MDD(SUNDERMANN; OLDE LÜTKE BEVERBORG; PFLEIDERER, 2014). Um estudo com PET de fluorodeoxiglicose identificou o aumento da atividade desta mesma região em pacientes não respondedores ao tratamento.(MCGRATH et al., 2014). Em processos de auto referência e ruminação existentes no MDD, a psicoterapia cognitivo comportamental foi capaz de modificar tanto a atividade do mPFC quanto vACG (YOSHIMURA et al., 2014). Embora existam registros de que a administração de corticoides exógenos (hidrocortisona) tenha efeito inibitório sobre a atividade sbACG evocada com faces entristecidas (SUDHEIMER et al., 2013), há uma lacuna quanto ao papel dos progestágenos sobre a atividade desta região.

Há associação de progestágenos ao MDD e ao PMDD frequentemente descritos na literatura, assim como um aumento da atividade do ACG no MDD. Uma possível especulação, seria que os progestágenos e seus derivados poderiam aumentar o complexo do glutamato no ACG, traduzindo uma hiperfuncionalidade do mesmo dentro dos circuitos de processamento do afeto consequentemente aumentando a geração da regulação “*bottom up*” do estímulo emocional. Estes achados podem traduzir o efeito do uso de progestágenos isoladamente na puérpera, aumentando o risco para instalação do MDD.

Em função da importância acima descrita entre o uso de progestágenos e de estrógenos sobre a fisiologia cerebral, em nosso modelo estatístico tentamos separar categoricamente: a) as pacientes que estavam em uso somente de progestágenos, comparando as que se encontravam em uso de progestágenos isoladamente versus todo o restante que não se encontrava em uso de progestágenos isoladamente (exceto as perdas e as que não sabiam o anticoncepcional em uso); b) e ainda que contássemos com o pequeno tamanho amostral das que utilizavam contraceptivos combinados, de estrógenos e progestágenos (visto não haver o uso de estrógenos isoladamente), optamos por comparar categoricamente as que utilizavam apenas contraceptivos combinados

com todo o restante que não os utilizavam (exceto as perdas e as que não sabiam o anticoncepcional em uso), com o objetivo de testar se os estrógenos tinham algum efeito na neuroquímica. Assim, talvez poderia resultar em algum achado com significância estatística, se houvesse maior número de usuárias de contracepção combinada. Outro aspecto que deve ser considerado é que a contracepção combinada com progestágenos e estrógeno para puérperas lactantes ainda é controversa, e em nosso meio, ainda permanece com uma contraindicação relativa para puérperas, não sendo prescritas para as que amamentam.

Uma outra questão diz respeito aos tipos específicos de progestágenos e estrógenos e suas propriedades. Assim, por exemplo o progestágeno noretisterona possui um efeito progestogênico, estrogênico e ao mesmo tempo anti-estrogênico, androgênico e anti-gonadotrófico, enquanto que os progestágeno acetato de medroxiprogesterona, classificado como um progestágeno "*17 α -hydroxy*", possui um efeito progestagênico, anti-estrogênico, um efeito neutro androgênico, além de um efeito sobre receptores de corticoides (SCHINDLER et al., 2003; SITRUK-WARE; NATH, 2013; SITRUK-WARE, 2004). O acetato de medroxiprogesterona influencia o eixo HPA, diminuindo os valores de cortisol e de ACTH, (HELLMAN et al., 1976), se liga inclusive à receptores glicocorticoides em diferentes tecidos, inclusive em células epiteliais renais (THOMAS; LIU; VATS, 2006) e possui efeitos sistêmicos, incluindo os efeitos metabólicos (SITRUK-WARE; NATH, 2011), podendo inclusive causar síndrome de Cushing (SITRUK-WARE, 2004; THOMAS; LIU; VATS, 2006). O acetato de medroxiprogesterona é aplicado de forma injetável trimestralmente em uso de uma dose alta de 150 mg. Quando a afinidade relativa por receptores de corticoides é examinada, têm-se que: a) receptores de mineralocorticoides quando comparado à aldosterona seria de 160 para o acetato de medroxiprogesterona, considerando a afinidade da aldosterona de 100 (SCHINDLER et al., 2003); b) receptores de glicocorticoides quando comparado à dexametasona seria de 29, considerando a afinidade da dexametasona de 100 (SCHINDLER et al., 2003).

Há uma conhecida associação entre a fisiopatologia da MDD e das respostas de estresse com alteração da reatividade e do ritmo do eixo HPA (BÜTTNER et al., 2015; GRAEFF; JUNIOR, 2010; JOËLS; BARAM, 2009; JURUENA et al., 2006; VON WERNE BAES et al., 2012). De forma recíproca o ACG medeia a resposta ao

estresse e do próprio eixo HPA (DEDOVIC et al., 2009; WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Foi observado uma atenuação da reatividade do eixo HPA no pós-parto tardio, pela redução da variação diurna de cortisol, sendo mais pronunciadas em puérperas com PPD (DE REZENDE et al., 2015). Portadores da síndrome de Cushing ou com hipercortisolemia por um tempo prolongado apresentam redução da GM no ACG (ANDELA et al., 2013).

Num experimento em que foram induzidas crises de pânico em voluntários saudáveis, sendo o eixo HPA monitorado e o paciente escaneado para MRS, constatou-se um significativo aumento do cortisol, e um significativo aumento do glutamato no ACG bilateral ao exame de MRS, sugerindo que receptores corticoides podem aumentar o glutamato nesta região (ZWANZGER et al., 2013). Sendo que o acetato de medroxiprogesterona pode exercer atividade sobre receptores glicocorticoides e mineralocorticoides, há uma possibilidade de que os achados do ACG bilateral de aumento do Glu e do Glx possam ser atribuídos à este hormônio. De forma complementar e recíproca, a modulação do sistema glutamatérgico, ainda que de forma indireta, como feito pela lamotrigina e tianeptina, alteram o eixo HPA (JEZOVA, 2005).

Em nosso estudo, com relação às mulheres em uso de contraceptivos de progestágenos de forma isolada, cerca de 25 mulheres do total de 33 (76%) faziam uso de medroxiprogesterona 150 mg/ml trimestralmente, sendo cerca de 13 de 14 (93%) do grupo HP comparada a 12 de 19 (63%) do grupo PPD, com valor $p=0,10$ pelo teste de Fisher. Os únicos outros progestágenos isoladamente utilizados foram a noretisterona e o desogestrel (ver tabela 7), os quais não possuem qualquer efeito sobre os receptores de glicocorticoides e mineralocorticoides (SCHINDLER et al., 2003). Nós não encontramos diferenças neuroquímicas no dIPFC esquerdo em decorrência do uso de contraceptivos, sejam eles progestágenos isoladamente ou combinados. No entanto, no ACG bilateral, o uso de progestágenos isoladamente esteve relacionado ao aumento do Glx. Assim, uma outra possibilidade para avaliar este achado, seria a de comparar as mulheres em uso de acetato de medroxiprogesterona com as que não o utilizavam, sem deixar de verificar uma eventual interação entre o uso deste progestágeno e o diagnóstico (HP VS PPD), num estudo futuro.

Embora os dados da literatura sugiram uma associação entre progestágenos e seus derivados com transtornos do humor, este trabalho não encontrou esta relação. Nem mesmo há uma proporção maior de mulheres com PPD utilizando os progestágenos isoladamente, e nossa casuística não possibilita a subdivisão de grupos para testar a relação de progestágenos e PPD. Outra dificuldade metodológica em analisar esta associação também advém de uma distribuição difusa de receptores estrogênicos e progestagênicos no CNS, atuando sobre diferentes sistemas de neurotransmissores (5-HT, NE, dopamina, glutamato) (BARTH; VILLRINGER; SACHER, 2015; DEECHER et al., 2008). Haveria uma dificuldade para isolar uma área específica para ser examinada, se fosse desconsiderada a neuro circuitaria e a conectividade entre outras áreas influenciadas por estes hormônios e seus derivados. Em nosso estudo apenas foi constatado que o uso de anticoncepcionais com progestágenos isoladamente, aumenta o Glu e o Glx (complexo do glutamato) no ACG bilateralmente, o que pode representar um aumento da atividade glutamatérgica e cortical desta região num estado de hiperfuncionalidade.

No entanto, isto foi um achado secundário, e não um objetivo primário com uma metodologia específica voltada para esta avaliação em particular. Também não há estudos avaliando o uso de progestágenos isoladamente e suas repercussões neuroquímicas, sobretudo no ACG. Assim, o real significado clínico e fisiopatológico destas alterações neuroquímicas no ACG bilateral são incertas.

Um outro questionamento aventado diz respeito à ausência de achados para o ACG bilateral ao comparar os grupos HP e PPD, que foi um dos objetivos principais, sendo que existem dados reportados quando se compara grupo controle e de MDD, ou em estudos que utilizam comparação antes e após intervenção terapêutica (AUER et al., 2000; CHEN et al., 2014; LUYKX et al., 2012; MICHAEL et al., 2003b; PFLEIDERER et al., 2003; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010). Não é possível afirmar se questões hormonais ou do período reprodutivo possam estar relacionadas à este aspecto. Ou, se nossos achados, distintos da literatura prévia, a qual também é contraditória, poderiam estar relacionados à variabilidade dos estudos em MRS discutida abaixo. Ou ainda, sendo os receptores hormonais amplamente dispersos em várias regiões encefálicas (BARTH; VILLRINGER; SACHER, 2015; DEECHER et al., 2008), torna-se difícil avaliar seus efeitos em uma única região de forma isolada, sem considerar outras áreas, cuja funcionalidade, o sistema de neurotransmissores,

ou a neuroquímica se modificam, e secundária ou reciprocamente podem influenciar o ACG bilateral, inclusive em sua neuroquímica. Por fim, neste presente estudo, não avaliamos o efeito isolado do acetato de medroxiprogesterona, nem sua interação com o diagnóstico, sendo que isto poderia ser o principal responsável por tais alterações no ACG bilateral, o que exige um outro estudo

5.6 Considerações sobre a variabilidade de estudos em MRS

Diversas pesquisas possuem diferentes resultados utilizando a MRS para mensurar os metabólitos cerebrais devido à heterogeneidade dos métodos, das regiões e das amostras clínicas estudadas. Existem estudos clínicos em que o campo magnético é de 1,5 T (AUER et al., 2000), 3 T ou de 14,1 T (LANZ et al., 2014), com diferentes TE e TR (NERY et al., 2009a; SÖZERI-VARMA et al., 2013), com diversas bobinas receptoras (diferentes canais), ou receptoras e emissoras. Ainda, as sequências podem se diferenciar de “*chemical shift-selective sequence*” (CHESS) (BINESH et al., 2004), “*STEAM sequence*” (BATRA et al., 2008) ou PRESS (TAYLOR et al., 2010), e também, as técnicas podem ainda incluir “*multi voxel*” ou “*single voxel*” (CASTILLO; KWOCK; MUKHERJI, 1996). Os níveis de metabólitos podem ou não ser ajustados aos compartimentos GM, WM e CSF (ERNST; KREIS; ROSS, 1993; KNIGHT-SCOTT et al., 2003; KREIS; ERNST; ROSS, 1993), sendo expressos em concentrações distintas (POULLET; SIMA; VAN HUFFEL, 2008). Por fim, tanto o processamento quanto o tratamento da espectroscopia pode ser feito de formas diferentes. Os estudos podem associar diferentes técnicas de MRI, como a fMRI (WALTER et al., 2009).

Alguns estudos são voltados para a população pediátrica (CAETANO et al., 2005; MIRZA et al., 2004), enquanto outros se voltam para a geriátrica (BINESH et al., 2004; ELDERKIN-THOMPSON et al., 2004). O posicionamento e o tamanho dos VOIs variam significativamente (EPPERSON et al., 2006; HASLER et al., 2007).

O MDD constitui numa síndrome clínica, igualmente heterogênea, em que os MDEs podem ser leves, moderados ou graves (com ou sem sintomas psicóticos), com características clínicas melancólicas, ansiosas, mistas ou catatônicas. Os episódios

podem ser únicos ou recorrentes, iniciarem no periparto (durante a gestação ou no puerpério), ou ainda apresentar um padrão sazonal. Quanto ao especificador de cursos, há os casos em que a remissão pode ser parcial, completa, ou não especificada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Alguns estudos buscam a definição de um endofenótipo (HASLER et al., 2004, 2007; MOSES-KOLKO et al., 2014). Quanto às intervenções farmacológicas, podem apresentar uma resposta ou não, constituindo grupos refratários ou super refratários, ou ainda submetidos a ECT ou rTMS (FAVA; PARK; SONINO, 2006; MUELLER et al., 1999; RUSH et al., 2006). Há estudos que comparam pré e pós-tratamento (PFLEIDERER et al., 2003), ou subgrupos de pacientes com MDD (PORTELLA et al., 2011). Desta forma, a população fonte e o setting clínico de onde provém as amostras são muito variáveis, e a heterogeneidade da MDD, pode propiciar resultados distintos nos estudos de MRS.

Considerando tais fatos, temos medidas neuroquímicas de MRS no ACG (por exemplo redução Gln/Cr, Glu e NAA) que têm sido associadas com anedonia no MDD (WALTER et al., 2009). Ou ainda, a redução do Glu e NAA, e o aumento da Cho no vmPFC podem surgir ao longo do tempo com progressão do MDD (PORTELLA et al., 2011). Em outro estudo, as diferenças na MRS entre as medidas de Glx no ACG podem predizer se a depressão é unipolar ou bipolar (TAYLOR, 2014). Numa população pediátrica, a depressão unipolar mostrou uma redução de Glu no ACG (MIRZA et al., 2004; ROSENBERG et al., 2005), e um aumento da Cho no dlPFC esquerdo (FARCHIONE; MOORE; ROSENBERG, 2002). Em contraste, estes níveis foram significativamente menores na mesma região (CAETANO et al., 2005). Além disto, alguns pesquisadores trabalhando com depressão geriátrica empregaram a MRS na WM, incluindo a região frontal (BINESH et al., 2004; KADO et al., 2006; KUMAR et al., 2002; MURATA et al., 2001). Outros estudos exploraram a correlação das anormalidades metabólicas na MRS com escalas clínicas ou avaliações neurocognitivas (DUFFY et al., 2015; HERMENS et al., 2015; JAYAWEEERA et al., 2015). Até mesmo as relações entre os polimorfismos do BDNF e dos níveis de NAA pré-frontal foram exploradas, uma vez que seus níveis diminuem com o aumento da idade para genótipos específicos (SALEHI et al., 2013). Por fim, a interação entre gênero e diagnóstico revelou que o grupo de

pacientes femininas com MDD apresentavam níveis menores de Cr do que o grupo de controles saudáveis masculinos (NERY et al., 2009b).

Estudos de metanálises e revisões consideram esta heterogeneidade uma das grandes razões pela enorme exclusão de trabalhos no processo de seleção (CAVERZASI et al., 2008, 2012; LUYKX et al., 2012; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006a; YÜKSEL; ÖNGÜR, 2010). No entanto, diferentes estudos que avaliam o CNS, inclusive por técnicas de MRI distintas, são recomendadas ainda que heterogêneos, pois permitem a observação de diversos aspectos do funcionamento das áreas de geração e regulação afetiva (TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014). Na medida em que ocorre um avanço e complementação de diferentes estudos morfológicos e funcionais, a patofisiologia do MDD vai sendo gradualmente esclarecida (TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014).

Contudo ainda há uma enorme lacuna nos estudos de neuroimagem de PPD.

5.7 Considerações sobre este estudo

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia do MDD e dos progressos dos métodos de investigação radiológicos, há uma escassez de estudos de neuroimagem em puérperas, sobretudo, de estudos que possam avaliar a neuroquímica a partir da MRS. Nosso trabalho buscou contribuir para preencher um pouco desta lacuna, numa tentativa de esclarecer os substratos neuroquímicos envolvidos na fisiopatologia da PPD.

Antes deste estudo ser planejado, havia apenas um estudo prévio de MRS avaliando o GABA com um VOI de $3 \times 1,5 \times 3 \text{ cm}^3$ posicionado no córtex occipital, sendo os metabólitos processados pelo LCModel (PROVENCHER, 1993) e ajustados aos compartimentos WM, GM e CSF. Sua amostra dispunha de cerca de 9 puérperas com depressão periparto (PPD), 14 puérperas saudáveis (HP), e 10 mulheres saudáveis na fase folicular, totalizando 33 participantes. A MRS foi obtida a partir de um MRI com campo de 2,1 Tesla e o puerpério foi definido como período de 6 meses após o parto (EPPERSON et al., 2006). Seus resultados não permitiram a comparação entre o grupo PPD e HP, identificando apenas a redução dos níveis de GABA nas puérperas quando comparadas às mulheres na fase folicular, sendo o

GABA correlacionado com a allopregnanolona (EPPERSON et al., 2006). Este estudo pioneiro nos incentivou a explorar outras áreas potencialmente envolvidas na fisiopatologia dos transtornos depressivos, e possivelmente da PPD, no caso ACG bilateral e o dlPFC esquerdo, e que nunca haviam sido exploradas na PPD. (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; PRICE; DREVETS, 2012; RIVE et al., 2013), além de buscar um maior tamanho amostral. Partimos de um conjunto de 184 participantes, para construir um grupo HP e um grupo PPD compostos respectivamente por 25 e 33 participantes.

Já durante o prosseguimento deste estudo, nos deparamos com um importante trabalho com MRS obtida por MRI com campo de 3 Tesla, posicionando um VOI de 3x2x3 cm³ no vmPFC, sendo os metabólitos processados pelo LCModel (versão 6.0-1) ajustados quanto aos compartimentos WM, GM e CFS. O estudo avaliou a neuroquímica, comparando 12 puérperas com PPD com 12 puérperas saudáveis (HP) pareadas por tempo de puerpério, e sendo o exame agendado no período da fase folicular. Assim, 24 participantes foram escaneadas, mas avaliadas uma única vez por uma entrevista clínica psiquiátrica estruturada, aplicação de EPDS, e inventário de depressão de Beck. Este estudo identificou um aumento do Glu na área do vmPFC (MCEWEN et al., 2012), uma região com uma função oposta ao dlPFC quanto ao processamento e regulação da emoção (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; PRICE; DREVETS, 2012; RIVE et al., 2013). No entanto, cerca de 5 participantes com PPD neste estudo, já haviam apresentado um episódio de MDD, de modo que o estudo citado afirma que não poderia dizer se o quadro se tratava de um MDD recorrente, ou com sintomas residuais, e que se estendeu para o ciclo gravídico puerperal ou se configurava um quadro de PPD (MCEWEN et al., 2012).

Na idealização de nosso estudo, planejamos um diagnóstico médico considerado “*gold standard*” em psiquiatria (DEL-BEN et al., 2001; FIRST et al., 1997): as puérperas foram avaliadas antes e no dia da MRS, por avaliação clínica multiaxial do DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), entrevista estruturada pela SCID-I (DEL-BEN et al., 2001; FIRST et al., 1997), e por escalas como EPDS (COX; HOLDEN; SGOVSKY, 1987; SANTOS et al., 2007), 17-HAM-D (CARVALHO et al., 1993; HAMILTON, 1960), BAI (BECK et al., 1988; CUNHA, 2001), além de serem seguidas por um período médio de 6 meses, possibilitando também a coleta de informações de outras fontes além do próprio paciente. Este

rigor clínico, auxiliou na escolha das participantes, possibilitando a delimitação de respostas psíquicas e comportamentais em relação às mudanças ambientais costumeiramente vivenciadas por puérperas (expectativa e demandas do papel materno, modificações da dinâmica familiar e conjugal, impacto laboral e econômico, entre outros), ou nas que se enquadravam mais numa reação de ajustamento ou transtorno de adaptação, e são erroneamente confundidas com síndrome depressiva. Pretendia-se assegurar que as puérperas com PPD, realmente apresentassem sintomas depressivos com início na gestação ou no puerpério numa síndrome clínica claramente estabelecida, e também que não se apresentassem uma extensão do MDD para o período gravídico puerperal. A metodologia incluiu a análise dos gráficos individuais de espectroscopia por dois especialistas independentes, o processamento automático pelo LCModel, e ajuste dos metabólitos ao compartimento GM.

Contudo, existem vulnerabilidades neste estudo que merecem uma discussão. Embora buscou-se controlar e testar as diferenças de idade, tempo de puerpério, uso de anticoncepcionais (combinados ou de progestágenos isoladamente) com o emprego de metodologia estatística adequada, podemos considerar como uma situação ideal parear exatamente os dois grupos num delineamento de caso controle por idade, tempo de puerpério, uso e tipo de anticoncepcional (ou defini-lo como um critério de exclusão), fase ciclo menstrual (para aquelas que não estejam em amenorréia puerperal), e situação da amamentação. Até mesmo parear ou excluir condições psiquiátricas comórbidas, incluindo as muito prevalentes, como a dos transtornos ansiosos, e ainda os seus antecedentes médicos psiquiátricos como história prévia de MDD no participante ou em sua família. No entanto, tal delineamento requer um maior tempo para a captação de uma amostra, além de outras questões logísticas, como por exemplo, a disponibilidade exclusiva de equipamento de MRI a fim de realizar a MRS no momento adequado do ciclo menstrual de cada participante

As participantes foram recrutadas a partir de uma coorte de conveniência (BRISA), em que não era possível adotar técnicas de amostragem, dada a ausência de registros de mulheres em cuidados perinatais.

Não foi possível dosar os níveis de hormônios esteróides e nem os do eixo HPA, envolvido na fisiopatologia do MDD. Para a dosagem destes esteróides sexuais e

seus derivados endógenos ou exógenos, seria necessário utilizar o método da espectrofotometria de massa para mensurá-los, incluindo os metabólitos intermediários. Também, não foi possível realizar avaliações neuropsicológicas para buscar uma possível relação com sintomas cognitivos e os neurometabólitos. Também, não conseguimos avaliar em todas as participantes, a exata duração dos sintomas depressivos atuais, apesar do rigor das avaliações psiquiátricas e de nos assegurar que o início do quadro ocorreu na gestação ou no puerpério. Inferimos que isto deva ser uma dificuldade comum em outros estudos, sobretudo, os que não realizaram um seguimento clínico posterior. Também, este fato de não se conseguir delimitar o início do MDE, corrobora o que já é constatado na literatura: a instalação insidiosa, a sobreposição de queixas ansiosas e queixas somáticas do período gravídico puerperal, falsas crenças de que a gestação é “protetora”, a expectativa do papel materno, o fato do foco de atenção médica ser voltado para o bem estar materno fetal e haver um subdiagnóstico da condição nos serviços primários de saúde (HOWARD et al., 2014; O'HARA; WISNER, 2014; STUART-PARRIGON; STUART, 2014)

O DSM-IV-TR define a PPD ocorrendo até 4 semanas após o parto (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Quando este estudo foi idealizado, havia a perspectiva de que o DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), seguisse recomendações de pesquisadores e clínicos especialistas que sugeriam que além de incluir os quadros que se iniciam na gestação, também estendesse em sua definição, o início da PPD para até 6 meses o pós-parto (<http://www.dsm5.org/Lists/ProposedRevision/DispForm.aspx?ID=44>) (FORTY et al., 2006; JONES; CANTWELL, 2010; MUNK-OLSEN et al., 2006). No entanto, o DSM-5 englobou os casos que surgem durante a gestação e manteve o período de 4 semanas pós-parto (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Todavia a maioria dos especialistas clínicos e pesquisadores ainda consideram que a PPD possa surgir a qualquer momento no primeiro ano do puerpério (AUSTIN, 2010; DENNIS; CREEDY, 2013; DI FLORIO et al., 2013; MUNK-OLSEN et al., 2006; O'HARA; WISNER, 2014; PASCHETTA et al., 2014; STUART-PARRIGON; STUART, 2014; VIGUERA et al., 2011; VLIEGEN; CASALIN; LUYTEN, 2014; WISNER; MOSES-KOLKO; SIT, 2010). Assim, ainda que falte um consenso, o fato de incluir puérperas com um período de até 6 meses de puerpério pode ser visto

como uma limitação, particularmente por vertentes da psiquiatria biológica que consideram que os estudos de PPD devem ocorrer idealmente dentro de até 12 semanas do pós-parto (SCHILLER; MELTZER-BRODY; RUBINOW, 2015).

Pelo fato de a maioria das participantes estarem em contracepção hormonal, adotou-se um critério temporal de puerpério, e não o conceito “*strictu senso*” de puerpério enquanto período pós-parto de retorno ao ciclo reprodutivo. É incomum que mulheres que estejam no puerpério não façam uso de contracepção hormonal, por questões médicas e éticas. No entanto, é importante manter estas concepções da definição de puerpério temporal (imediate, médio e tardio) versus o período puerperal “*strictu senso*” anovulatório.

Embora fossem realizados acompanhamento clínico longitudinal, era comum a perda de adesão, mudança de cidade e em menor proporção preferência por seguimento no convênio. A maior parte das participantes mudaram seus telefones e endereço de contato, o que pode estar relacionado com questões sócio econômicas. Isto não possibilitou comparar as puérperas pré e pós tratamento, e nem dentro e fora do puerpério. Enquanto outra possibilidade, poderia ser composto um terceiro grupo de mulheres saudáveis fora do ciclo gravídico puerperal, ou mesmo utilizar dois grupos na fase gravídico puerperal (HP e PPD) e dois grupos fora deste período (com e sem MDD), possibilitando uma comparação entre PPD e o MDD fora do período gravídico puerperal. Tais possibilidades encerram sugestões para futuros estudos.

Outra limitação foi referente ao uso e tipo de contraceptivos hormonais. Há uma série de contraceptivos disponíveis, orais ou injetáveis, sendo que a critério do obstetra, pode-se optar por progestágenos ou pela combinação de estrógenos e progesterona. Diferentes progestágenos e estrógenos possuem propriedades peculiares sobre receptores e seus efeitos estrogênicos, progestagênicos, androgênicos, de glico ou mineralocorticoides entre outros. Nossa amostra apresentou perdas relevantes quanto ao uso destes contraceptivos e um reduzido tamanho amostral dos contraceptivos combinados. Ainda assim foi possível testar sua influência sobre as regiões estudadas. Se o número de participantes em uso de contraceptivos hormonais combinados fosse maior (ainda que seu uso no puerpério seja controverso), poderia aparecer alguma interferência na neuroquímica advinda do uso de estrógeno proveniente do combinado (que também contém

progestágeno). A maior parte estava em uso de acetato de medroxiprogesterona, de modo que as alterações neuroquímicas no ACG em decorrência da classe categórica “somente progestágenos” pode ser uma decorrência do uso da mesma. Assim, categorizamos “somente progestágenos” e “estrógenos e progestágenos”, não sendo possível avaliar a ação específica de hormônios com características peculiares e distintas. Em nosso estudo isto foi um achado secundário no ACG bilateral, e que não influenciou o dIPFC, mas não fazia parte do objetivo primário. Assim, são necessários mais estudos que possam verificar a ação destes hormônios, exógenos ou endógenos, sobre a neuroquímica e a fisiologia cerebral com um delineamento apropriado. Até mesmo a partir de nossos dados, possa ser possível um segundo estudo sobre o uso do acetato de medroxiprogesterona sobre a neuroquímica do ACG bilateral e eventual interação com o diagnóstico ou não de PPD.

Um outro aspecto deve ser salientado. A fórmula (1), apresentada na seção de métodos realizou o ajuste dos metabólitos para o compartimento de GM de cada VOI para cada um dos participantes. No entanto, a correção pelo T1 para adequar o sinal da água (usado como referencia no processamento do LCModel) pelo efeito da relaxação, visto que a água possui um tempo de relaxação diferente em cada compartimento do VOI (GM,WM e CSF), não fora considerada. Isto aconteceu pelo fato de que os grupos apresentaram homogeneidade com relação às frações volumétricas da GM, WM e CSF, além de que grande parte da literatura científica prévia sobre MRS não considerava a relaxação (GASPAROVIC et al., 2009). Contudo, recomendamos este ajuste da relaxação da água em estudos futuros, assim como ajustes pelos T1 e T2 dos metabólitos medidos (MLYNÁRIK; GRUBER; MOSER, 2001).

Apesar das limitações e sugestões mencionadas acima, este estudo apresentou um razoável tamanho amostral em relação aos estudos prévios de MRS na PPD, e foi o primeiro a explorar as regiões do dIPFC esquerdo e do ACG bilateral, comparando mulheres puérperas com e sem PPD, sendo que estas regiões fronto-límbicas estão envolvidas na fisiopatologia do MDD, no processamento e regulação do estado afetivo, estando o dIPFC relacionado às funções cognitivas (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012; PRICE; DREVETS, 2012; RIVE et al., 2013). A maior parte das participantes estavam livres de tratamento, e ainda assim, quando estritamente

necessário, o mesmo foi iniciado em apenas duas do grupo PPD, pela gravidade do quadro, mas de 2 a 3 dias antes da MRS, buscando um pequeno intervalo de tempo de modo que não ocorresse um equilíbrio farmacocinético ou uma ação farmacodinâmica bem estabelecida. As duas avaliações clínicas fundamentadas no diagnóstico multiaxial do DSM-IV-TR, com entrevista clínica estruturada (SCID-I) e aplicação de questionários e escalas, inclusive no dia da MRS, além do seguimento clínico por um período médio de seis meses, possibilitando agregar informações clínicas, inclusive de outras fontes que não o próprio paciente, representa um diagnóstico “*gold standard*” em psiquiatria, de ocorrência incomum nos estudos de neuroimagem em geral, sobretudo nos de MRS. Pelas mesmas razões, além das informações clínicas, as participantes também foram bem caracterizadas sócio demograficamente. O estudo cumpriu um rigor metodológico quanto à aquisição de imagens, realização de MRS, análise dos espectros, processamento de dados, em conformidade com o preconizado na literatura internacional, também como “*gold standard*”. Por fim, o estudo procurou diminuir a lacuna de estudos neuroquímicos na PPD, buscando contribuir e agregar conhecimento para a caracterização dos substratos neuroquímicos envolvidos na PPD, uma condição altamente prevalente e subdiagnosticada, de consequências impactantes para a mulher, sua família e sua criança.

6 CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Na região do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, o grupo de puérperas com depressão periparto apresentou redução dos valores de Glx, e NAA quando comparado ao grupo de puérperas saudáveis. A redução do Glx sugere disfunção metabólica e da neurotransmissão glutamatérgica, enquanto a redução do N-acetil-aspartato representa uma disfunção metabólica ou dano neuronal. Esta região está envolvida nas vias do processamento e regulação do afeto, assim como das funções cognitivas, e nossos achados sugerem sua participação na fisiopatologia da depressão periparto.

No giro do cíngulo anterior bilateral, não foram encontradas alterações neuroquímicas entre o grupo de puérperas saudáveis e o grupo de puérperas com depressão periparto. No entanto, em puérperas que faziam uso de contraceptivos hormonais compostos somente de progestágenos quando comparadas às mulheres que não usavam estes contraceptivos, foi observado aumento dos níveis de Glu e Glx, independentemente de pertencerem aos grupos de depressão periparto e de puérperas saudáveis. Embora o aumento do complexo do glutamato possa sugerir aumento da atividade glutamatérgica e cortical desta região, possui um significado clínico e fisiopatológico ainda incerto. Estes resultados foram achados secundários, que não faziam parte das hipóteses e dos objetivos deste estudo, de modo que são necessárias mais pesquisas que possam avaliar especificamente o efeito dos progestágenos e também dos estrógenos sobre a neuroquímica e a fisiologia cerebral.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS²

AAN HET ROT, M. et al. Ketamine for depression: where do we go from here? **Biological psychiatry**, v. 72, n. 7, p. 537–47, 1 out. 2012.

ABDALLAH, C. G. et al. Glutamate Metabolism in Major Depressive Disorder. **The American journal of psychiatry**, 30 jul. 2014.

ADOUARD, F.; GLANGEAUD-FREUDENTHAL, N. M. C.; GOLSE, B. Validation of the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) in a sample of women with high-risk pregnancies in France. **Archives of women's mental health**, v. 8, n. 2, p. 89–95, jun. 2005.

AKMAN, C.; UGUZ, F.; KAYA, N. Postpartum-onset major depression is associated with personality disorders. **Comprehensive psychiatry**, v. 48, n. 4, p. 343–7, 2007.

ALEXOPOULOS, G. S. “Vascular Depression” Hypothesis. **Archives of general psychiatry**, v. 54, n. 10, p. 915, 1 out. 1997.

ALEXOPOULOS, G. S. et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 11, p. 1929–32, nov. 2002.

ALMEIDA, R. F. et al. Effects of depressive-like behavior of rats on brain glutamate uptake. **Neurochemical research**, v. 35, n. 8, p. 1164–71, ago. 2010.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Ed. (DSM-IV-TR™, 2000)**.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**.

AMICO, F. et al. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 36, n. 1, p. 15–22, jan. 2011.

AMIN, Z. et al. The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 84, n. 4, p. 635–43, ago. 2006.

ANCELIN, M.-L.; SCALI, J.; RITCHIE, K. Hormonal therapy and depression: are we overlooking an important therapeutic alternative? **Journal of psychosomatic research**, v. 62, n. 4, p. 473–85, abr. 2007.

ANDELA, C. D. et al. Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study. **European journal of endocrinology**, v. 169, n. 6, p. 811–9, 21 dez. 2013.

2 De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

ANDRADE, L. H. et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. **PloS one**, v. 7, n. 2, p. e31879, jan. 2012.

ANDRÉEN, L. et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1121–32, set. 2009.

ANGST. How recurrent and predictable is depressive illness? In: MONTGOMERY, S.; ROUILLON, F. (Eds.). . **Long-term treatment of depressive perspectives in psychiatry, vol 3**. Chichester, England: Wiley, 1992. p. 1–13.

ANNAGÜR, B. B. et al. Biological correlates of major depression and generalized anxiety disorder in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of psychosomatic research**, v. 74, n. 3, p. 244–7, mar. 2013.

ARCINIEGAS, D. B. **Behavioral neurology & neuropsychiatry**. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.

AREIAS, M. E. et al. Correlates of postnatal depression in mothers and fathers. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 169, n. 1, p. 36–41, jul. 1996.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Criterio de classificação econômica Brasil 2008**. Disponível em: <http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf>.

AUER, D. P. et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. **Biological psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 305–313, fev. 2000.

AUSTIN, M.-P. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. **The British journal of psychiatry**, v. 178, n. 3, p. 200–206, 1 mar. 2001.

AUSTIN, M.-P. Classification of mental health disorders in the perinatal period: future directions for DSM-V and ICD-11. **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 1, p. 41–4, fev. 2010.

AUSTIN, M.-P.; TULLY, L.; PARKER, G. Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. **Journal of affective disorders**, v. 101, n. 1-3, p. 169–74, ago. 2007.

BÄCKSTRÖM, T. et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. **Neuroscience**, v. 191, p. 46–54, 15 set. 2011.

BÄCKSTRÖM, T. et al. Allopregnanolone and mood disorders. **Progress in neurobiology**, v. 113, p. 88–94, fev. 2014.

BAE, J. N. et al. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 12, p. 1356–63, 15 dez. 2006.

BAK, L. K.; SCHOUSBOE, A.; WAAGEPETERSEN, H. S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. **Journal of neurochemistry**, v. 98, n. 3, p. 641–53, ago. 2006.

BANTI, S. et al. From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the perinatal depression-research & screening unit study. **Comprehensive psychiatry**, v. 52, n. 4, p. 343–51, jan. 2011.

BARRETT, L. F. et al. The experience of emotion. **Annual review of psychology**, v. 58, p. 373–403, jan. 2007.

BARTH, C.; VILLRINGER, A.; SACHER, J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 37, 2015.

BASLOW, M. H. N-acetylaspartate in the vertebrate brain: Metabolism and function. **Neurochemical research**, v. 28, p. 941–953, 2003.

BATRA, N. A. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1178–84, 15 jun. 2008.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 56, n. 6, p. 893–7, dez. 1988.

BECK, C. T. Predictors of postpartum depression: an update. **Nursing research**, v. 50, n. 5, p. 275–85, jan. 2001.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major Depressive Disorder. **The New England journal of medicine**, n. 358, p. 55–68, 2008.

BENNETT, H. A. et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. **Obstetrics and gynecology**, v. 103, n. 4, p. 698–709, 2004.

BERGA, S.; NAFTOLIN, F. Neuroendocrine control of ovulation. **Gynecological endocrinology**, v. 28 Suppl 1, n. 1, p. 9–13, mar. 2012.

BERK, M. et al. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. **Trends in pharmacological sciences**, v. 29, n. 7, p. 346–51, jul. 2008.

BERK, M. et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 628–36, 27 jun. 2014.

BERNIER, D. et al. Effects of overnight sleep restriction on brain chemistry and mood in women with unipolar depression and healthy controls. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 34, n. 5, p. 352–60, set. 2009.

BINESH, N. et al. Neurochemistry of late-life major depression: a pilot two-dimensional MR spectroscopic study. **Journal of magnetic resonance imaging**, v. 20, n. 6, p. 1039–45, dez. 2004.

BLACKMORE, E. R. et al. Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. **Bipolar disorders**, v. 15, n. 4, p. 394–404, jun. 2013.

BLOCH, M. et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 6, p. 924–30, jun. 2000.

BLOCH, M. et al. Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders. **Journal of affective disorders**, v. 88, n. 1, p. 9–18, set. 2005.

BLOCH, M. et al. Gonadal steroids and affective symptoms during in vitro fertilization: Implication for reproductive mood disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 6, p. 790–796, jul. 2011.

BLOCH, M.; DALY, R. C.; RUBINOW, D. R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. **Comprehensive psychiatry**, v. 44, n. 3, p. 234–246, 2003.

BLOCK, W. et al. Proton MR spectroscopy of the hippocampus at 3 T in patients with unipolar major depressive disorder: correlates and predictors of treatment response. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 3, p. 415–22, 1 abr. 2009.

BOND, D. J.; LIM, K. O. (13)C magnetic resonance spectroscopy and glutamate metabolism in mood disorders: current challenges, potential opportunities. **The American journal of psychiatry**, v. 171, n. 12, p. 1240–2, 1 dez. 2014.

BORA, E. et al. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. **Psychological medicine**, v. 42, n. 4, p. 671–81, 1 abr. 2012.

BORROW, A. P.; CAMERON, N. M. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: Implications for female mood disorders. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 54C, p. 13–25, 3 out. 2014.

BOWEN, A.; MUHAJARINE, N. Antenatal depression. **The Canadian nurse**, v. 102, n. 9, p. 26–30, nov. 2006.

BRAMBILLA, P. et al. 1H Magnetic resonance spectroscopy study of dorsolateral prefrontal cortex in unipolar mood disorder patients. **Psychiatry research**, v. 138, n. 2, p. 131–9, 28 fev. 2005.

BREMNER, J. D. et al. Hippocampal volume reduction in major depression. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 1, p. 115–8, jan. 2000.

BROMBERGER, J. T. et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). **Psychological medicine**, v. 41, n. 9, p. 1879–88, set. 2011.

BROMET, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC medicine**, v. 9, p. 90, jan. 2011.

BRUMMELTE, S.; PAWLUSKI, J. L.; GALEA, L. A. M. High post-partum levels of corticosterone given to dams influence postnatal hippocampal cell proliferation and behavior of offspring: A model of post-partum stress and possible depression. **Hormones and behavior**, v. 50, n. 3, p. 370–82, set. 2006.

BÜHLER, J.; SEEMÜLLER, F.; LÄGE, D. The predictive power of subgroups: an empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment. **Journal of affective disorders**, v. 163, p. 81–7, jul. 2014.

BURKE, H. M. et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 9, p. 846–856, 2005.

BURRUSS, J. W. et al. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. **Radiology**, v. 214, p. 227–230, 2000.

BUSTILLO, J. R. Use of proton magnetic resonance spectroscopy in the treatment of psychiatric disorders: a critical update. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 15, n. 3, p. 329–37, set. 2013.

BÜTTNER, M. et al. Target-based biomarker selection – mineralocorticoid receptor-related biomarkers and treatment outcome in major depression. **Journal of psychiatric research**, n. 2015, 2015.

BUTTNER, M. M.; O'HARA, M. W.; WATSON, D. The structure of women's mood in the early postpartum. **Assessment**, v. 19, n. 2, p. 247–56, jun. 2012.

CAETANO, S. C. et al. Proton spectroscopy study of the left dorsolateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. **Neuroscience letters**, v. 384, n. 3, p. 321–6, 26 ago. 2005.

CANTILINO, A. et al. Postpartum depression in Recife - Brazil: prevalence and association with bio-socio-demographic factors. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 59, n. 1, p. 1–9, 2010.

CAPIZZANO, A. A. et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with mood disorders: A technically oriented review. **Journal of magnetic resonance Imaging**, v. 26, n. 6, p. 1378–1389, dez. 2007.

CARLSON, P. J. et al. Neural Circuitry and Neuroplasticity in Mood Disorders: Insights for Novel Therapeutic Targets. **The Journal of the american society for experimental neuro therapeutics**. v. 3, n. January, p. 22–41, 2006.

CARVALHO, T. et al. Tradução do inglês para o português da escala do Questionário de Auto-avaliação da Escala de Hamilton para a depressão. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 42, n. 5, p. 255–60, 1993.

CASTILLO, M.; KWOCK, L.; MUKHERJI, S. K. Clinical applications of proton MR spectroscopy. **American journal of neuroradiology**, v. 17, n. 1, p. 1–15, jan. 1996.

CAVERZASI, E. et al. Complications in major depressive disorder therapy: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. **Functional neurology**, v. 23, n. 3, p. 129–32, 2008.

CAVERZASI, E. et al. Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of treatment efficacy in unipolar major depressive disorder: a review of the literature. **Functional neurology**, v. 27, n. 1, p. 13–22, jan. 2012.

CHANG, L. et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain. **Life sciences**, v. 58, n. 22, p. 2049–2056, abr. 1996.

CHARNEY, D. S.; MANJI, H. K. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. **Science's STKE : signal transduction knowledge environment**, v. 2004, n. 225, p. re5, 23 mar. 2004.

CHEN, C.-H. et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. **Biological psychiatry**, v. 62, n. 5, p. 407–14, 1 set. 2007.

CHEN, L. P. et al. Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A ¹H magnetic resonance spectroscopy study. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 68, n. 5, p. 357–364, 2014.

CHROUSOS, G. P. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications. **Annals of Internal medicine**, v. 129, n. 3, p. 229, 1 ago. 1998.

CIVIC, D. et al. Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. **Contraception**, v. 61, n. 6, p. 385–390, jun. 2000.

COHEN, L. S. et al. Treatment of mood disorders during pregnancy and postpartum. **The Psychiatric clinics of north america**, v. 33, n. 2, p. 273–93, jun. 2010.

COLE, J. et al. White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder. **The British journal of psychiatry**, v. 201, n. 1, p. 33–39, 2012.

COMBS, H.; MARKMAN, J. Anxiety disorders in primary care. **The Medical clinics of north america**, v. 98, n. 5, p. 1007–23, set. 2014.

CONDON, J. Women's mental health: a "wish-list" for the DSM V. **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 1, p. 5–10, fev. 2010.

CONTRERAS, C. M. et al. Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. **Physiology & Behavior**, v. 68, n. 3, p. 279–284, jan. 2000.

COOPER, P. J.; MURRAY, L. Course and recurrence of postnatal depression. Evidence for the specificity of the diagnostic concept. **The British journal of psychiatry**, v. 166, n. 2, p. 191–195, 1 fev. 1995.

CORREIA, L. L.; LINHARES, M. B. M. Maternal anxiety in the pre- and postnatal period: a literature review. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, n. 4, p. 677–683, ago. 2007.

CORWIN, E. J.; PAJER, K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. **Journal of women's health**, v. 17, n. 9, p. 1529–34, nov. 2008.

COUPLAND, N. J. et al. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1526–34, 15 jun. 2005.

COUTO, T. C. E. et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. **World journal of psychiatry**, v. 5, n. 1, p. 103–11, 22 mar. 2015.

COX, J. L.; HOLDEN, J. M.; SAGOVSKY, R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 150, p. 782–6, jun. 1987.

CULLEN, K. R. et al. Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study. **Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry**, v. 49, n. 2, p. 173–83.e1, fev. 2010.

CUNHA, J. **Manual da versão em português das escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DA SILVA MOREIRA, S. F. et al. Hypoestrogenism alters mood: Ketamine reverses depressive-like behavior induced by ovariectomy in rats. **Pharmacological reports**, v. 68, n. 1, p. 109–115, fev. 2016.

DA SILVA, A. A. M. et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). **Reproductive health**, v. 11, n. 1, p. 79, jan. 2014.

DAENDEE, S.; THONGSONG, B.; KALANDAKANOND-THONGSONG, S. Effects of time of estrogen deprivation on anxiety-like behavior and GABAA receptor plasticity in ovariectomized rats. **Behavioural brain research**, v. 246, p. 86–93, 1 jun. 2013.

DALGLEISH, T. The emotional brain. **Nature reviews neuroscience**, v. 5, n. 7, p. 583–9, jul. 2004.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature reviews neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46–56, jan. 2008.

DANTZER, R. et al. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 426–36, abr. 2011.

DAS NEVES DUARTE, J. M. et al. N-acetylcysteine normalizes neurochemical changes in the glutathione-deficient schizophrenia mouse model during development. **Biological psychiatry**, v. 71, n. 11, p. 1006–14, 1 jun. 2012.

DE DIEGO-ADELIÑO, J. et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. **Psychological medicine**, v. 44, n. 6, p. 1171–82, abr. 2014.

DE REZENDE, M. G. et al. Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women. **Journal of affective disorders**, v. 193, p. 249–256, 31 dez. 2015.

DE RONCHI, D. et al. Symptoms of depression in late luteal phase dysphoric disorder: a variant of mood disorder? **Journal of affective disorders**, v. 86, n. 2-3, p. 169–74, jun. 2005.

DEDOVIC, K. et al. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. **NeuroImage**, v. 47, n. 3, p. 864–71, set. 2009.

DEECHER, D. et al. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 1, p. 3–17, jan. 2008.

DEGNAN, A. J. et al. Early metabolic development of posteromedial cortex and thalamus in humans analyzed via in vivo quantitative magnetic resonance spectroscopy. **The Journal of comparative neurology**, v. 522, n. 16, p. 3717–32, 1 nov. 2014.

DEL-BEN, C. M. et al. Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica” traduzida para o português. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 23, n. 3, p. 156–159, set. 2001.

DELORENZO, C. et al. In vivo ketamine-induced changes in [^{11}C]ABP688 binding to metabotropic glutamate receptor subtype 5. **Biological psychiatry**, v. 77, n. 3, p. 266–75, 1 fev. 2015.

DENNIS, C.; CREEDY, D. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression: Review. **Cochrane database system review**, n. 2, 2013 Art.No.: CD001134. DOI: 10.1002/14651858.CD001134.pub3.

DENNIS, C.. Psychosocial interventions for the treatment of perinatal depression. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 28, n. 1, p. 97–111, jan. 2014.

DENNIS, C.; LETOURNEAU, N. Global and relationship-specific perceptions of support and the development of postpartum depressive symptomatology. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 42, n. 5, p. 389–95, maio 2007.

DENNIS, C.; ROSS, L. E.; HERXHEIMER, A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, p. CD001690, jan. 2008.

DERUBEIS, R. J.; SIEGLE, G. J.; HOLLON, S. D. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. **Nature reviews neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 788–796, 11 set. 2008.

DESAI, H. D.; JANN, M. W. Major depression in women: a review of the literature. **Journal of the american pharmaceutical association**, v. 40, n. 4, p. 525–37, jan. 2001.

DEUTSCHENBAUR, L. et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 64, p. 325–333, jan. 2016.

DEVALL, A. J. et al. Elevation of brain allopregnanolone rather than 5-HT release by short term, low dose fluoxetine treatment prevents the estrous cycle-linked increase in stress sensitivity in female rats. **European neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 113–123, 2015.

DI FLORIO, A. et al. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 168–75, 1 fev. 2013.

DIENER, C. et al. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. **NeuroImage**, v. 61, n. 3, p. 677–85, 2 jul. 2012.

DISNER, S. G. et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. **Nature reviews neuroscience**, v. 12, n. 8, p. 467–77, ago. 2011.

DOU, W. et al. Systematic regional variations of GABA, glutamine, and glutamate concentrations follow receptor fingerprints of human cingulate cortex. **The Journal of neuroscience**, v. 33, n. 31, p. 12698–704, 31 jul. 2013.

DREVETS, W. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. **European neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 6, p. 527–544, dez. 2002.

DREVETS, W. C. et al. A functional anatomical study of unipolar depression. **The Journal of neuroscience**, v. 12, n. 9, p. 3628–41, out. 1992.

DREVETS, W. C. et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. **nature**, v. 386, p. 824–827, 1997.

DREVETS, W. C. Neuroimaging studies of mood disorders. **Biological psychiatry**, v. 48, n. 8, p. 813–829, out. 2000.

DREVETS, W. C. Neuroplasticity in mood disorders. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 6, n. 2, p. 199–216, 2004.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain structure & function**, v. 213, p. 93–118, 2008.

DREVETS, W. C.; RAICHLE, M. E. Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. **Psychopharmacology bulletin**, v. 28, n. 3, p. 261–74, jan. 1992.

DREVETS, W. C.; SAVITZ, J.; TRIMBLE, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. **CNS spectrums**, v. 13, n. 8, p. 663–81, ago. 2008.

DU, M.-Y. et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 11–6, 10 jan. 2012.

DUFFY, S. L. et al. Oxidative stress and depressive symptoms in older adults: A magnetic resonance spectroscopy study. **Journal of affective disorders** v. 180, p. 29–35, 2015.

DUMAN, R. S. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: Remodeling synaptic connections. **Depression and anxiety**, v. 29, p. 291–296, 2014.

DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. **Science**, v. 338, n. 6103, p. 68–72, 5 out. 2012.

DUTTA, A.; MCKIE, S.; DEAKIN, J. F. W. Ketamine and other potential glutamate antidepressants. **Psychiatry research**, v. 225, n. 1-2, p. 1–13, 30 jan. 2015.

EATON, W. W. et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 5, p. 513–20, maio 2008.

EDOKA, I. P.; PETROU, S.; RAMCHANDANI, P. G. Healthcare costs of paternal depression in the postnatal period. **Journal of Affective Disorders**, v. 133, n. 1-2, p. 356–360, set. 2011.

ELDERKIN-THOMPSON, V. et al. Brain metabolites and cognitive function among older depressed and healthy individuals using 2D MR spectroscopy. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 12, p. 2251–7, dez. 2004.

ENDE, G. et al. The Hippocampus in Patients Treated With Electroconvulsive Therapy. **Archives of general psychiatry**, v. 57, n. 10, p. 937, 1 out. 2000.

EPPERSON, C. N. et al. Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study. **Psychopharmacology**, v. 186, n. 3, p. 425–33, jun. 2006.

ERECINSKA, M. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. **Progress in neurobiology**, v. 35, n. 4, p. 245–296, 1990.

ERNST, T.; KREIS, R.; ROSS, B. D. Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. I. Compartments and Water. **Journal of magnetic resonance, Series B**, v. 102, n. 1, p. 1–8, ago. 1993.

FARCHIONE, T. R.; MOORE, G. J.; ROSENBERG, D. R. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric major depression. **Biological psychiatry**, v. 52, n. 2, p. 86–92, jul. 2002.

FAVA, G. A.; PARK, S. K.; SONINO, N. Treatment of recurrent depression. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 6, n. 11, p. 1735–40, nov. 2006.

FIGUEIREDO, F. P. et al. Postpartum depression screening by telephone: a good alternative for public health and research. **Archives of women's mental health**, v. 18, n. 3, p. 547–553, 2014.

FIGUEIREDO, F. P. et al. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. **Journal of affective disorders**, v. 172, n. 2015, p. 265–273, 2015.

FIRST, M. B. ET et al. **Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)**

FITZGERALD, P. B. et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. **Psychiatry research**, v. 148, n. 1, p. 33–45, 22 nov. 2006.

FITZGERALD, P. B. et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. **Human brain mapping**, v. 29, n. 6, p. 683–95, jun. 2008.

FLINT, J.; KENDLER, K. S. The genetics of major depression. **Neuron**, v. 81, n. 3, p. 484–503, 5 fev. 2014.

FORTY, L. et al. Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 9, p. 1549–53, set. 2006.

FOSSATI, P. et al. In search of the emotional self: an fMRI study using positive and negative emotional words. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 11, p. 1938–45, dez. 2003.

FREEMAN, E. W. et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 1, p. 62–70, jan. 2004.

FREEMAN, E. W. et al. Associations of Hormones and Menopausal Status With Depressed Mood in Women With No History of Depression. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 4, p. 375, 1 abr. 2006.

FREEMAN, E. W. et al. Longitudinal Pattern of Depressive Symptoms Around Natural Menopause. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 1, p. 36, 1 jan. 2014.

FRIM, D. M. et al. Characterization and gestational regulation of corticotropin-releasing hormone messenger RNA in human placenta. **The Journal of clinical investigation**, v. 82, n. 1, p. 287–92, jul. 1988.

FRODL, T. et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 492–9, abr. 2004.

FRODL, T. et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 33, n. 5, p. 423–30, set. 2008.

FRODL, T. et al. Effects of early-life adversity on white matter diffusivity changes in patients at risk for major depression. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 37–45, jan. 2012.

FRODL, T.; O'KEANE, V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. **Neurobiology of disease**, v. 52, p.24-37, 2013

FU, C. H. Y. et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 877–89, 1 out. 2004.

FU, C. H. Y.; STEINER, H.; COSTAFREDA, S. G. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. **Neurobiology of disease**, v. 52, p. 75–83, abr. 2013.

GABBAY, V. et al. Lateralized caudate metabolic abnormalities in adolescent major depressive disorder: a proton MR spectroscopy study. **The American journal of psychiatry**, v. 164, n. 12, p. 1881–9, dez. 2007.

GABBAY, V. et al. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 139–49, 6 fev. 2012.

GALEA, L. A. .; WIDE, J. K.; BARR, A. M. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. **Behavioural brain research**, v. 122, n. 1, p. 1–9, jul. 2001.

GALEA, L. A. M.; LEUNER, B.; SLATTERY, D. A. Hippocampal plasticity during the peripartum period: influence of sex steroids, stress and ageing. **Journal of neuroendocrinology**, v. 26, n. 10, p. 641–8, out. 2014.

GARCÍA SANTOS, J. M. et al. [Regional effects of age and sex in magnetic resonance spectroscopy]. **Radiología**, v. 52, n. 4, p. 342–50, jan. 2010.

GASPAROVIC, C. M. et al. Neurometabolite concentrations in gray and white matter in mild traumatic brain injury: an ^1H -magnetic resonance spectroscopy study. **J Neurotrauma**, v. 26, n. 10, p. 1635–43, 2009.

GAVIN, N. I. et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. **Obstetrics and gynecology**, v. 106, n. 5 Pt 1, p. 1071–83, nov. 2005.

GIBSON, J. et al. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. **Acta psychiatrica scandinavica**, v. 119, n. 5, p. 350–64, maio 2009.

GLOVER, V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 28, n. 1, p. 25–35, jan. 2014.

GOBINATH, A. R.; MAHMOUD, R.; GALEA, L. A. M. Influence of sex and stress exposure across the lifespan on endophenotypes of depression: focus on behavior, glucocorticoids, and hippocampus. **Frontiers in neuroscience**, v. 8, p. 420, jan. 2014.

GODLEWSKA, B. R.; NEAR, J.; COWEN, P. J. Neurochemistry of major depression: a study using magnetic resonance spectroscopy. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 3, p. 501–7, fev. 2015.

GOLDIN, P. R. et al. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 6, p. 577–86, 15 mar. 2008.

GONUL, A. S. et al. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 120–5, jan. 2006.

GOODMAN, J. H. Postpartum depression beyond the early postpartum period. **Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG**, v. 33, n. 4, p. 410–20, jan. 2004.

GOODMAN, J. H.; CHENAUSKY, K. L.; FREEMAN, M. P. Anxiety Disorders During Pregnancy. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75, n. 10, p. e1153–e1184, 28 out. 2014.

GOTTSCHALK, M. G. et al. Proteomic enrichment analysis of psychotic and affective disorders reveals common signatures in presynaptic glutamatergic signaling and energy metabolism. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 2, p. pyu019, 1 jan. 2015.

GRACHEV, I. D. et al. Aging alters the multichemical networking profile of the human brain: an in vivo (1)H-MRS study of young versus middle-aged subjects. **Journal of neurochemistry**, v. 77, n. 1, p. 292–303, abr. 2001.

GRAEFF, F.; JUNIOR, H. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. **Psychology and neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 3–8, 26 jun. 2010.

GRIGORIADIS, S. et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 74, n. 4, p. e321–41, 15 abr. 2013.

GRIMM, S. et al. Region-specific glutamate changes in patients with unipolar depression. **Journal of psychiatric research**, v. 46, n. 8, p. 1059–65, ago. 2012.

GRUBER, S. et al. Metabolic changes in the normal ageing brain: consistent findings from short and long echo time proton spectroscopy. **European journal of radiology**, v. 68, n. 2, p. 320–7, nov. 2008.

GUGLIELMI, V. et al. Obsessive-compulsive disorder and female reproductive cycle events: results from the OCD and reproduction collaborative study. **Depression and anxiety**, v. 31, n. 12, p. 979–87, dez. 2014.

GUO, W. et al. Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 201–6, 7 ago. 2012.

GUPTA, N. et al. Mood Changes in Adolescents Using Depot-Medroxyprogesterone Acetate for Contraception. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 14, n. 2, p. 71–76, maio 2001.

GUTMAN, D. A. et al. A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 276–82, 15 fev. 2009.

HÄDEL, S. et al. Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. **Journal of magnetic resonance imaging**, v. 38, n. 6, p. 1480–7, dez. 2013.

HAGA, K. K. et al. A systematic review of brain metabolite changes, measured with ¹H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. **Neurobiology of aging**, v. 30, n. 3, p. 353–63, mar. 2009.

HALBREICH, U. Postpartum disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risk factors. **Journal of affective disorders**, v. 88, n. 1, p. 1–7, set. 2005.

HALBREICH, U. Women's reproductive related disorders (RRDs). **Journal of affective disorders**, v. 122, n. 1-2, p. 10–3, abr. 2010.

HALBREICH, U.; KARKUN, S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, v. 91, n. 2-3, p. 97–111, abr. 2006.

HALLAK, J. E. C. et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 668–76, 1 jul. 2013.

HAMANI, C. et al. Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 117–24, 15 jan. 2010.

HAMILTON, J. P. et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. **The American journal of psychiatry**, v. 169, n. 7, p. 693–703, jul. 2012.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 23, p. 56–62, fev. 1960.

HAMILTON, P. J. et al. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. **Biological Psychiatry**, fev. 2015.

HASLER, G. et al. Discovering endophenotypes for major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 10, p. 1765–81, out. 2004.

HASLER, G. et al. Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 12, p. 969–73, 15 dez. 2005.

HASLER, G. et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. **Archives of general psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 193–200, 1 fev. 2007.

HASSELMANN, M. H.; WERNECK, G. L.; SILVA, C. V. C. DA. Symptoms of postpartum depression and early interruption of exclusive breastfeeding in the first two months of life. **Cadernos de saúde pública**, v. 24 Suppl 2, p. S341–52, jan. 2008.

HEDLUNG, J. L.; VIEWEG, B. W. The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. **J op psychiatry**, v. 10, p. 149–165, 1979.

HEISKANEN, T. H. et al. Metabolic syndrome and depression: A cross-sectional analysis. **Journal of clinical psychiatry**, v. 67, n. 9, p. 1422–1427, 2006.

HELLMAN, L. et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 42, n. 5, p. 912–7, maio 1976.

HERESCO-LEVY, U. et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 3, p. 501–6, 1 abr. 2013.

HERMENS, D. F. et al. Hippocampal glutamate is increased and associated with risky drinking in young adults with major depression. **Journal of affective disorders** v. 186, p. 95–98, 2015.

HERON, J. et al. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. **Journal of affective disorders**, v. 80, n. 1, p. 65–73, maio 2004.

HERTZ, L.; ZIELKE, H. R. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show. **Trends in neurosciences**, v. 27, n. 12, p. 735–43, dez. 2004.

HIROI, R.; MCDEVITT, R. A.; NEUMAIER, J. F. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 3, p. 288–95, 1 ago. 2006.

HIROI, R.; NEUMAIER, J. F. Differential effects of ovarian steroids on anxiety versus fear as measured by open field test and fear-potentiated startle. **Behavioural brain research**, v. 166, n. 1, p. 93–100, 6 jan. 2006.

HOLSEN, L. M. et al. Stress response circuitry hypoactivation related to hormonal dysfunction in women with major depression. **Journal of affective disorders**, v. 131, n. 1-3, p. 379–387, 2011.

HORN, D. I. et al. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates

of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 4, n. July, p. 1–10, jan. 2010.

HOUSE, S. J. et al. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period: course of illness and obstetrical outcome. **Archives of women's mental health**, 16 jul. 2015.

HOWARD, L. M. et al. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. **The Lancet**, v. 384, n. 9956, p. 1775–1788, 2014.

HUANG, Y. et al. Structural changes in hippocampal subfields in major depressive disorder: a high-field magnetic resonance imaging study. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 62–8, 1 jul. 2013.

IADAROLA, N. D. et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 6, n. 3, p. 97–114, 2015.

INGLIS, A. J. et al. Mania and depression in the perinatal period among women with a history of major depressive disorders. **Archives of women's mental health**, v. 17, n. 2, p. 137–43, abr. 2014.

IONESCU, D. F. et al. Neurobiology of anxious depression: a review. **Depression and anxiety**, v. 30, n. 4, p. 374–85, abr. 2013.

IOSIFESCU, D. V et al. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1127–34, 15 jun. 2008.

JAYAWEERA, H. K. et al. Spectroscopic markers of memory impairment , symptom severity and age of onset in older people with lifetime depression : Discrete roles of N-acetyl aspartate and glutamate. **Journal of affective disorders** v. 183, p. 31–38, 2015.

JEZOVA, D. Control of ACTH secretion by excitatory amino acids: functional significance and clinical implications. **Endocrine**, v. 28, n. 3, p. 287–94, dez. 2005.

JOËLS, M.; BARAM, T. Z. The neuro-symphony of stress. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 459–66, jun. 2009.

JOHN, C. S. et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 11, p. 2467–75, out. 2012.

JOHNSON, R.; WICHERN, D. **Applied multivariate statistical analysis**. 4th ed ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 1998.

JONES, I. et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. **The Lancet**, v. 384, n. 9956, p. 1789–1799, 2014.

JONES, I.; CANTWELL, R. The classification of perinatal mood disorders-- suggestions for DSMV and ICD11. **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 1, p. 33–6, fev. 2010.

JUDD, L. L. et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. **Journal of affective disorders**, v. 50, n. 2-3, p. 97–108, set. 1998.

JUN, C. et al. Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. **Experimental neurobiology**, v. 23, n. 1, p. 28–35, mar. 2014.

JURUENA, M. F. et al. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. **Psychopharmacology**, v. 189, n. 2, p. 225–35, dez. 2006.

JURUENA, M. F. et al. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 194, n. 4, p. 342–9, abr. 2009.

JURUENA, M. F. et al. Estudos latino-americanos sobre melancolia : um transtorno do humor melhor definido para o CID-11 Melancholia in Latin American studies : a distinct mood disorder for the ICD-11. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 33, n. Supl I, p. 537–547, 2011.

JURUENA, M. F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy and behavior**, v. 38, n. 2014, p. 148–159, 2013.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J. Superposição entre depressão atípica , doença afetiva sazonal e síndrome da fadiga crônica Overlap between atypical depression , seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 44, n. 0, p. 19–26, 2007.

KADO, H. et al. Depressive Psychosis : Clinical Usefulness of MR Spectroscopy Data in Predicting Prognosis. **Radiology** : v. 238, n. 1, p. 248-255, 2006.

KAHL, K. G. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 262, n. 4, p. 313–320, 2012.

KAISER, L. G. et al. Scyllo-inositol in normal aging human brain: 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. **NMR in biomedicine**, v. 18, n. 1, p. 51–5, fev. 2005a.

KAISER, L. G. et al. Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4 T. **Neurobiology of aging**, v. 26, n. 5, p. 665–72, maio 2005b.

KAISER, L. G. et al. (1)H MRS detection of glycine residue of reduced glutathione in vivo. **Journal of magnetic resonance**, v. 202, n. 2, p. 259–66, fev. 2010.

KAISER, R. H. et al. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 603–611, 18 mar. 2015.

KALANTARIDOU, S. N. et al. Roles of reproductive corticotropin-releasing hormone. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 997, p. 129–35, nov. 2003.

KAMMERER, M.; TAYLOR, A.; GLOVER, V. The HPA axis and perinatal depression: A hypothesis. **Archives of women's mental health**, v. 9, n. 4, p. 187–196, 2006.

KAPADIA, M. Z. et al. Psychological antecedents of excess gestational weight gain: a systematic review. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 15, n. 1, p. 107, 2 maio 2015.

KAUFMAN, M. J. et al. Oral glycine administration increases brain glycine/creatine ratios in men: a proton magnetic resonance spectroscopy study. **Psychiatry research**, v. 173, n. 2, p. 143–9, 30 ago. 2009.

KAYMAK, S. U. et al. Antidepressant effect detected on proton magnetic resonance spectroscopy in drug-naïve female patients with first-episode major depression. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 63, n. 3, p. 350–6, jun. 2009.

KEEFE, R. S. E. et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. **The Journal of clinical psychiatry**, n. August, 2014.

KELLER, M. B.; BOLAND, R. J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. **Biological psychiatry**, v. 44, n. 5, p. 348–360, set. 1998.

KEMPTON, M. J. et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 675–90, 4 jul. 2011.

KENDLER, K. S.; THORNTON, L. M.; GARDNER, C. O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 8, p. 1243–51, ago. 2000.

KERESTES, R. et al. Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. **NeuroImage: clinical**, v. 4, p. 209–31, jan. 2014.

KESSLER, R. et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. **The Journal of the american medical association**, v. 2003, n. 289, p. 186–187, 2003.

KESSLER, R. Epidemiology of women and depression. **Journal of affective disorders**, v. 74, n. 1, p. 5–13, mar. 2003.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. **World psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 168–76, out. 2007.

KESSLER, R. C. The costs of depression. **The Psychiatric clinics of north america**, v. 35, n. 1, p. 1–14, mar. 2012.

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The Epidemiology of Depression Across Cultures. **The Annual review of public health** n. 34, p. 119–38, 20 mar. 2013.

KESSLER, R. C. et al. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Psychological medicine**, v. 40, n. 2, p. 1–18, 2010.

KIM, H.; MCGRATH, B. M.; SILVERSTONE, P. H. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders--focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. **Human psychopharmacology**, v. 20, n. 5, p. 309–26, jul. 2005.

KIM, S. H.; HAMANN, S. Neural correlates of positive and negative emotion regulation. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 19, n. 5, p. 776–98, maio 2007.

KINGSTON, D.; TOUGH, S.; WHITFIELD, H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. **Child psychiatry and human development**, v. 43, n. 5, p. 683–714, out. 2012.

KINSLEY, C. H.; LAMBERT, K. G. The Maternal Brain. **Scientific american**, v. 294, n. 1, p. 72–79, jan. 2006.

KISS, J. P. et al. GluN2B-containing NMDA receptors as possible targets for the neuroprotective and antidepressant effects of fluoxetine. **Neurochemistry international**, v. 60, n. 2, p. 170–6, jan. 2012.

KNIGHT-SCOTT, J. et al. Molality as a unit of measure for expressing ¹H MRS brain metabolite concentrations in vivo. **Magnetic resonance imaging**, v. 21, n. 7, p. 787–797, set. 2003.

KOENIGS, M.; GRAFMAN, J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. **Behavioural brain research**, v. 201, n. 2, p. 239–43, 12 ago. 2009.

KOLEVA, H. et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy. **Archives of women's mental health**, v. 14, n. 2, p. 99–105, abr. 2011.

KONARSKI, J. Z. et al. Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. **Journal of psychiatry & neuroscience : JPN**, v. 34, n. 3, p. 175–80, maio 2009.

KONDO, D. G. et al. Review: magnetic resonance spectroscopy studies of pediatric major depressive disorder. **Depression research and treatment**, v. 2011, p. 650450, jan. 2011.

KREIS, R.; ERNST, T.; ROSS, B. D. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. **Magnetic resonance in medicine**, v. 30, n. 4, p. 424–37, out. 1993.

KRISHNAN, K. R.; HAYS, J. C.; BLAZER, D. G. MRI-defined vascular depression. **The American journal of psychiatry**, v. 154, n. 4, p. 497–501, abr. 1997.

KROSS, E. et al. Coping with emotions past: the neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 5, p. 361–6, 1 mar. 2009.

KRYSTAL, J. H.; SANACORA, G.; DUMAN, R. S. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1133–41, 15 jun. 2013.

KUMAR, A. et al. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 4, p. 630–6, abr. 2002.

KUPFER, D. J. Long-term treatment of depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 52 Suppl, p. 28–34, maio 1991.

KUPFER, D. J.; FRANK, E.; PHILLIPS, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. **The Lancet**, v. 379, n. 9820, p. 1045–55, 17 mar. 2012.

LAI, C.-H. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. **Psychiatry research**, v. 211, n. 1, p. 37–46, 30 jan. 2013.

LAMERS, F. et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1582–1589, 2010.

LANCASTER, C. A et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 202, n. 1, p. 5–14, jan. 2010a.

LANCASTER, C. A. et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 202, n. 1, p. 5–14, jan. 2010b.

LANZ, B. et al. In vivo quantification of neuro-glial metabolism and glial glutamate concentration using ^1H - ^{13}C MRS at 14.1T. **Journal of neurochemistry**, v. 128, n. 1, p. 125–39, jan. 2014.

LAPIDUS, K. A. B. et al. In vivo (^1H) MRS study of potential associations between glutathione, oxidative stress and anhedonia in major depressive disorder. **Neuroscience letters**, v. 569, p. 74–9, 21 maio 2014.

LAUTERBACH, E. C. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant. **Medical hypotheses**, v. 76, n. 5, p. 717–9, maio 2011.

LAUTERBACH, E. C. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrorphan. **Medical hypotheses**, v. 78, n. 6, p. 693–702, jun. 2012.

LEE, D. T. S.; CHUNG, T. K. H. Postnatal depression: an update. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 21, n. 2, p. 183–91, abr. 2007.

LEE, R. S. C. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. **Journal of affective disorders**, v. 140, n. 2, p. 113–24, out. 2012.

LEE, T.-S.; QUEK, S. Y.; KRISHNAN, K. R. R. Molecular Imaging for Depressive Disorders. **American journal of neuroradiology**, v. 35, n. 6 suppl, p. S44–S54, 2014.

LENER, M. S.; IOSIFESCU, D. V. In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1344, n. 1, p. 50–65, 2015.

LETT, H. S. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. **Psychosomatic medicine**, v. 66, n. 3, p. 305–15, jan. 2004.

LEUNER, B.; GLASPER, E. R.; GOULD, E. Parenting and plasticity. **Trends in neurosciences**, v. 33, n. 10, p. 465–73, out. 2010.

LI, C.-T. et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: A voxel-based morphometric study. **NeuroImage**, v. 50, n. 1, p. 347–356, mar. 2010.

LIAO, Y. et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 38, n. 1, p. 49–56, jan. 2013.

LINDAHL, V.; PEARSON, J. L.; COLPE, L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. **Archives of women's mental health**, v. 8, n. 2, p. 77–87, jun. 2005.

LIRNG, J.-F. et al. Increased myo-inositol level in dorsolateral prefrontal cortex in migraine patients with major depression. **Cephalalgia**, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2014.

LIU, B. et al. Alterations of GABA and glutamate-glutamine levels in premenstrual dysphoric disorder: a 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. **Psychiatry research**, v. 231, n. 1, p. 64–70, 30 jan. 2015.

LIU, R. T.; ALLOY, L. B. Stress generation in depression: A systematic review of the empirical literature and recommendations for future study. **Clinical psychology review**, v. 30, n. 5, p. 582–93, jul. 2010.

LOGSDON, M. C.; USUI, W. M.; NERING, M. Validation of Edinburgh postnatal depression scale for adolescent mothers. **Archives of women's mental health**, v. 12, n. 6, p. 433–40, dez. 2009.

LOKUGE, S. et al. The rapid effects of estrogen: a mini-review. **Behavioural pharmacology**, v. 21, n. 5-6, p. 465–72, set. 2010.

LORENZETTI, V. et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. **Journal of affective disorders**, v. 117, n. 1-2, p. 1–17, set. 2009a.

LORENZETTI, V. et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. **Journal of affective disorders**, v. 117, n. 1-2, p. 1–17, set. 2009b.

LUBORZEWSKI, A. et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. **Journal of psychiatric research**, v. 41, n. 7, p. 606–15, out. 2007.

LUSSKIN, S. I.; PUNDIAK, T. M.; HABIB, S. M. Perinatal depression: Hiding in plain sight. **Canadian journal of psychiatry**, v. 57, p. 479-488, 2007.

LUYKX, J. J. et al. Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 36, n. 1, p. 198–205, jan. 2012.

MACHADO-VIEIRA, R. et al. A Selective Association between Central and Peripheral Lithium Levels in Remitters in Bipolar Depression: A 3T- Li Magnetic Resonance Spectroscopy Study. **Acta psychiatrica scandinavica**, p. 1–7, 2015.

MACQUEEN, G. M. et al. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 10, p. 880–3, 15 nov. 2008.

MADSEN, S. A.; JUHL, T. Paternal depression in the postnatal period assessed with traditional and male depression scales. **The Journal of men's health & gender**, v. 4, n. 1, p. 26–31, mar. 2007.

MAGIAKOU, M. A et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 816, p. 42–56, 1997.

MAHABLESHWARKAR, A. R. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. **Neuropsychopharmacology**, p. 1–13, 2015.

MAHESHWARI, S. et al. Proton MR spectroscopy of the brain. **Seminars in ultrasound, CT, and MR**, v. 21, n. 6, p. 434–51, dez. 2000.

MAHMUTYAZICIOĞLU, K. et al. Hormone replacement therapy-related changes in the early postmenopausal period (critical window): an in vivo brain proton magnetic resonance spectroscopy study. **Turkish journal of medical sciences**, v. 44, n. 2014, p. 853–861, 2014.

MAIA-DE-OLIVEIRA, J. P. et al. The effects of sodium nitroprusside treatment on cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 83–5, fev. 2015.

MALKI, K. et al. The endogenous and reactive depression subtypes revisited: integrative animal and human studies implicate multiple distinct molecular mechanisms underlying major depressive disorder. **BMC medicine**, v. 12, p. 73, jan. 2014.

MAN, M. S. et al. Mood, neuropsychological function and cognitions in premenstrual dysphoric disorder. **Psychological medicine**, v. 29, n. 03, p. 727–733, 1 maio 1999.

MANN, R.; GILBODY, S.; ADAMSON, J. Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 4, p. 295–305, ago. 2010.

MARAZZITI, D. et al. Cognitive impairment in major depression. **European journal of pharmacology**, v. 626, n. 1, p. 83–6, 10 jan. 2010.

MARCONDES, F. K. et al. Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. **Physiology & Behavior**, v. 74, n. 4-5, p. 435–440, nov. 2001.

MARCUS, S. M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. **The Canadian journal of clinical pharmacology**, v. 16, n. 1, p. e15–22, jan. 2009.

MARIN, M.-F. et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. **Neurobiology of learning and memory**, v. 96, n. 4, p. 583–95, nov. 2011.

MARTINS, C. et al. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. **Psychology and neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 219–227, 10 out. 2011.

MAYBERG, H. S. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. **Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 4, p. 717–725, 1 abr. 2009.

MCEWEN, A. M. et al. Increased glutamate levels in the medial prefrontal cortex in patients with postpartum depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 11, p. 2428–35, out. 2012.

MCEWEN, B. S. et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 237–49, mar. 2010.

MCGRATH, C. L. et al. Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 821–9, ago. 2013.

MCGRATH, C. L. et al. Pretreatment brain states identify likely nonresponse to standard treatments for depression. **Biological psychiatry**, v. 76, n. 7, p. 527–35, 1 out. 2014.

MCGUINNESS, M.; BLISSETT, J.; JONES, C. OCD in the perinatal period: is postpartum OCD (ppOCD) a distinct subtype? A review of the literature. **Behavioural and cognitive psychotherapy**, v. 39, n. 3, p. 285–310, 1 maio 2011.

MCINTYRE, R. S.; LEE, Y. Cognition in major depressive disorder: a "Systematically Important Functional Index" (SIFI). **Current opinion in psychiatry**, v. 29, n. 1, p. 48–55, 14 nov. 2015.

MCKINNON, M. C. et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 41–54, jan. 2009.

MCOMISH, C. E. et al. Lower [3H]LY341495 binding to mGlu2/3 receptors in the anterior cingulate of subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder or schizophrenia. **Journal of affective disorders**, v. 190, p. 241–8, 15 jan. 2016.

MCRAE, K. et al. The neural bases of distraction and reappraisal. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 22, n. 2, p. 248–62, fev. 2010.

MCRAE, K. et al. The development of emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal in children, adolescents and young adults. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 11–22, jan. 2012.

MEGA, M. S.; CUMMINGS, J. L. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 6, p. 358–370, 1994.

MELLO, A. F. et al. Depressão e estresse : existe um endofenótipo ? Depression and stress : is there an endophenotype ? **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 29, n. Supl I, p. 13–18, 2007.

MEMBERS & COLLABORATORS OF THE WELLCOME TRUST CENTRE FOR NEUROIMAGING. **SPM 8.0**. Disponível em: <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>>. Acesso em: 1 nov. 2015.

MICHAEL, N. et al. Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 4, p. 720–725, 2003a.

MICHAEL, N. et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: A sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. **European journal of neuroscience**, v. 17, n. 11, p. 2462–2468, 2003b.

MICHAEL, N. et al. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. **Psychological medicine**, v. 33, n. 7, p. 1277–84, out. 2003c.

MILAK, M. S. et al. Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three months of treatment. **Psychiatry research**, v. 173, n. 1, p. 63–70, 15 jul. 2009.

MILGROM, J. et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. **Journal of affective disorders**, v. 108, n. 1-2, p. 147–57, maio 2008.

MIRZA, Y. et al. Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. **Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry**, v. 43, n. 3, p. 341–8, mar. 2004.

MISRI, S. et al. The impact of partner support in the treatment of postpartum depression. **Canadian journal of psychiatry**, v. 45, n. 6, p. 554–8, ago. 2000.

MISRI, S.; SINCLAIR, D. A.; KUAN, A. J. Breast-feeding and postpartum depression: is there a relationship? **Canadian journal of psychiatry**, v. 42, n. 10, p. 1061–5, dez. 1997.

MLYNÁRIK, V.; GRUBER, S.; MOSER, E. Proton T (1) and T (2) relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. **NMR in biomedicine**, v. 14, n. 5, p. 325–31, ago. 2001.

MITTERSCHIFFTHALER, M. T. et al. Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. **Neuroreport**, v. 14, n. 2, p. 177–82, 10 mar. 2003.

MOLINA-HERNÁNDEZ, M.; TÉLLEZ-ALCÁNTARA, N. P. Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, n. 5, p. 479–491, jul. 2001.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 5^o. ed. New York: John Wiley AND Sons, 2000.

MOORE, C. M. et al. Lower levels of nucleoside triphosphate in the basal ganglia of depressed subjects: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study. **The American journal of psychiatry**, v. 154, n. 1, p. 116–8, jan. 1997.

MOSES-KOLKO, E. L. et al. In Search of Neural Endophenotypes of Postpartum Psychopathology and Disrupted Maternal Caregiving. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 10, p. 665–684, 2014.

MOUSSAVI, S. et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 851–8, 8 set. 2007.

MUELLER, T. I. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. **The American journal of psychiatry**, v. 156, n. 7, p. 1000–6, jul. 1999.

MUNK-OLSEN, T. et al. New Parents and Mental Disorders. **The Journal of the american medical association**, v. 296, n. 21, p. 2582 –2589, 2006.

MURATA, T. et al. MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 16, n. 12, p. 1129–35, dez. 2001.

MURCK, H. et al. The glutamatergic system and its relation to the clinical effect of therapeutic-sleep deprivation in depression - an MR spectroscopy study. **Journal of psychiatric research**, v. 43, n. 3, p. 175–80, jan. 2009.

MURPHY, F. C.; NIMMO-SMITH, I.; LAWRENCE, A. D. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. **Cognitive, affective & behavioral neuroscience**, v. 3, p. 207–233, 2003.

MURRAY, E. A.; WISE, S. P.; DREVETS, W. C. Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. **Biological psychiatry**, v. 69, n. 12, p. e43–54, 15 jun. 2011.

MURROUGH, J. W. et al. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. **Neurobiology of learning and memory**, v. 96, n. 4, p. 553–63, nov. 2011.

NERY, F. G. et al. Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: a single voxel (1)H spectroscopy study. **Psychiatry research**, v. 174, n. 3, p. 177–83, 30 dez. 2009a.

NERY, F. G. et al. Normal metabolite levels in the left dorsolateral prefrontal cortex of unmedicated major depressive disorder patients: a single voxel (1)H spectroscopy study. **Psychiatry research**, v. 174, n. 3, p. 177–83, 30 dez. 2009b.

NGAI, F.-W.; NGU, S.-F. Predictors of maternal and paternal depressive symptoms at postpartum. **Journal of psychosomatic research**, v. 78, n. 2, p. 156–161, fev. 2015.

NICIU, M. J. et al. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 54, p. 119–39, 6 jan. 2014a.

NICIU, M. J. et al. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. **Journal of neural transmission**, v. 121, n. 8, p. 907–24, ago. 2014b.

NOMURA, M. et al. Differential distribution of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in the midbrain raphe nuclei and periaqueductal gray in male mouse: Predominant role of ER-beta in midbrain serotonergic systems. **Neuroscience**, v. 130, n. 2, p. 445–56, jan. 2005.

NORDANSKOG, P. et al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. **The journal of ECT**, v. 26, n. 1, p. 62–7, mar. 2010.

NUMAKAWA, T. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 136, jan. 2014.

N-WIHLBÄCK, A.-C.; SUNDSTRÖM-POROMAA, I.; BÄCKSTRÖM, T. Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders. **Psychopharmacology**, v. 186, n. 3, p. 388–401, jun. 2006.

O'HARA, M. W. et al. Prospective study of postpartum blues. *Biologic and*

psychosocial factors. **Archives of general psychiatry**, v. 48, n. 9, p. 801–6, set. 1991.

O'HARA, M. W.; MCCABE, J. E. Postpartum depression: current status and future directions. **Annual review of clinical psychology**, v. 9, p. 379–407, jan. 2013.

O'HARA, M. W.; WISNER, K. L. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 28, n. 1, p. 3–12, jan. 2014.

OATES, M. Suicide: the leading cause of maternal death. **The British journal of psychiatry**, v. 183, n. 4, p. 279–281, 30 set. 2003.

OBERGRIESSER, T. et al. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 64, n. 7, p. 775–80, jul. 2003.

OCHSNER, K. N.; GROSS, J. J. The cognitive control of emotion. **Trends in cognitive sciences**, v. 9, n. 5, p. 242–9, maio 2005.

OCHSNER, K. N.; GROSS, J. J. Cognitive Emotion Regulation: Insights from Social Cognitive and Affective Neuroscience. **Current directions in psychological science**, v. 17, n. 2, p. 153–158, abr. 2008.

OĞUZHANOĞLU, N. K. et al. [Prefrontal cortex neurochemical metabolite levels in major depression and the effects of treatment: an HMRS study]. **Turkish journal of psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 75–83, jan. 2014.

OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113, mar. 1971.

ONGÜR, D. et al. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. **Psychiatry research**, v. 172, n. 1, p. 44–8, 30 abr. 2009.

ONGÜR, D.; DREVETS, W. C.; PRICE, J. L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v. 95, n. 22, p. 13290–5, 27 out. 1998.

OSOBA, A. et al. Disease severity is correlated to tract specific changes of fractional anisotropy in MD and CM thalamus--a DTI study in major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, v. 149, n. 1-3, p. 116–28, jul. 2013.

PAPAKOSTAS, G. I. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 8–14, jan. 2014.

PARKER, G. et al. Inching toward Bethlehem: Mapping melancholia. **Journal of affective disorders**, v. 123, n. 1-3, p. 291–298, 2010a.

PARKER, G. et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its

classification as a distinct mood disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 167, n. 7, p. 745–7, jul. 2010b.

PARKER, G.; PATERSON, A. Melancholia. **Current opinion in psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 1–6, 2014.

PARSONS, C. E. et al. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. **British medical bulletin**, v. 101, p. 57–79, jan. 2012.

PASCHETTA, E. et al. Perinatal psychiatric disorders: An overview. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 6, p. 501–509.e6, 2014.

PATTON, G. C. et al. Prediction of perinatal depression from adolescence and before conception (VIHCS): 20-year prospective cohort study. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 875–83, 29 ago. 2015.

PAWLUSKI, J. L.; LAMBERT, K. G.; KINSLEY, C. H. Neuroplasticity in the maternal hippocampus: Relation to cognition and effects of repeated stress. **Hormones and behavior**, 27 jun. 2015.

PEARLSTEIN, T. Perinatal depression: treatment options and dilemmas. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 33, n. 4, p. 302–18, jul. 2008.

PEARSON, R. M. et al. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period: risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1312–9, dez. 2013.

PEHRSON, A. L. et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder—a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. **European journal of pharmacology**, 5 ago. 2014.

PEHRSON, A. L.; SANCHEZ, C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. **CNS spectrums**, v. 19, n. 2, p. 121–33, abr. 2014.

PEHRSON, A. L.; SANCHEZ, C. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 603–24, jan. 2015.

PENG, H. et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. **Journal of affective disorders**, v. 136, n. 3, p. 249–57, fev. 2012.

PETERSEN, N. et al. Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. **NeuroImage**, v. 90, p. 24–32, 15 abr. 2014.

PFLEIDERER, B. et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. **Psychiatry research: neuroimaging**, v. 122, n. 3, p. 185–192, abr. 2003.

PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. **NeuroImage**, v. 16, p. 331–348, 2002a.

PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion. **NeuroImage**, v. 16, p. 331–348, 2002b.

PHILLIPS, J. L. et al. Brain-volume increase with sustained remission in patients with treatment-resistant unipolar depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 73, n. 5, p. 625–31, 21 maio 2012.

PHILLIPS, M. L. Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. **The british journal of psychiatry**, v. 182, n. 3, p. 190–192, 1 mar. 2003.

PHILLIPS, M. L. et al. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 504–514, set. 2003a.

PHILLIPS, M. L. et al. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 5, p. 515–528, set. 2003b.

PHILLIPS, M. L.; LADOUCEUR, C. D.; DREVETS, W. C. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. **Molecular psychiatry**, v. 13, n. 9, p. 829, 833–57, set. 2008.

PILC, A.; WIEROŃSKA, J. M.; SKOLNICK, P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1125–32, 15 jun. 2013.

PITANUPONG, J.; LIABSUETRAKUL, T.; VITTAYANONT, A. Validation of the Thai Edinburgh Postnatal Depression Scale for screening postpartum depression. **Psychiatry research**, v. 149, n. 1-3, p. 253–9, 15 jan. 2007.

PIZZAGALLI, D. A. et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 702–10, jul. 2009.

PIZZAGALLI, D. A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 183–206, jan. 2011.

PLANT, D. T. et al. Intergenerational transmission of maltreatment and psychopathology: the role of antenatal depression. **Psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 519–28, mar. 2013.

PORTELLA, M. J. et al. Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: a comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 4, p. 427–34, abr. 2011.

POULLET, J.-B.; SIMA, D. M.; VAN HUFFEL, S. MRS signal quantitation: a review of time- and frequency-domain methods. **Journal of magnetic resonance**, v. 195, n. 2, p. 134–44, dez. 2008.

PRESS, D. Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. **Drug design, development and therapy**, p. 603–624, 2015.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neurocircuitry of mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 192–216, jan. 2010.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. **Trends in cognitive sciences**, v. 16, n. 1, p. 61–71, jan. 2012.

PROVENCHER, S. W. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. **Magnetic resonance in medicine**, v. 30, n. 6, p. 672–9, dez. 1993.

RADESKY, J. S. et al. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. **Pediatrics**, v. 131, n. 6, p. e1857–64, jun. 2013.

RAJKOWSKA, G. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. **Biological psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 1085–1098, maio 1999.

RAJKOWSKA, G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. **Biological psychiatry**, v. 48, n. 8, p. 766–777, out. 2000.

RAJKOWSKA, G.; MIGUEL-HIDALGO, J. J. Gliogenesis and glial pathology in depression. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 6, n. 3, p. 219–33, jun. 2007.

RAMCHANDANI, P. et al. Paternal depression in the postnatal period and child development: a prospective population study. **The Lancet**, v. 365, n. 9478, p. 2201–2205, jun. 2005.

RANTAMÄKI, T.; YALCIN, I. Antidepressant drug action--From rapid changes on network function to network rewiring. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 64, p. 285–92, 4 jan. 2016.

RAPOSA, E. et al. The long-term effects of maternal depression: Early childhood physical health as a pathway to offspring depression. **Journal of adolescent health**, v. 54, n. 1, p. 88–93, 2014.

RECK, C. et al. Prevalence, onset and comorbidity of postpartum anxiety and depressive disorders. **Acta psychiatrica scandinavica**, v. 118, n. 6, p. 459–68, dez. 2008.

RENSHAW, P. F. et al. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy studies of brain purines in major depression. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 12, p. 2048–55, dez. 2001.

RICHARDS, D. Prevalence and clinical course of depression: a review. **Clinical psychology review**, v. 31, n. 7, p. 1117–25, nov. 2011.

RIVE, M. M. et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 10 Pt 2, p. 2529–53, dez. 2013.

RODRÍGUEZ, M. A. et al. Intimate partner violence and maternal depression during the perinatal period: a longitudinal investigation of Latinas. **Violence against women**, v. 16, n. 5, p. 543–59, maio 2010.

ROISER, J. P.; ELLIOTT, R.; SAHAKIAN, B. J. Cognitive mechanisms of treatment in depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 117–36, jan. 2012.

ROSENBERG, D. R. et al. Reduced anterior cingulate glutamate in pediatric major depression: a magnetic resonance spectroscopy study. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 9, p. 700–4, 1 nov. 2005.

ROTHMAN, D. L. et al. I N VIVO NMR S TUDIES OF THE G LUTAMATE N EUROTRANSMITTER F LUX AND N EUROENERGETICS: Implications for Brain Function. **Annual review of physiology**, v. 65, n. 1, p. 401–427, mar. 2003.

ROWAN, P. J.; DUCKETT, S. A.; WANG, J. E. State mandates regarding postpartum depression. **Psychiatric services**, v. 66, n. 3, p. 324–8, 1 mar. 2015.

ROY-BYRNE, P. P. et al. Postpartum blues and unipolar depression: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/postpartum-blues-and-unipolar-depression-epidemiology-clinical-features-assessment-and-diagnosis>>. Acesso em: 10 nov. 2015.

RUSH, A. J. et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. **American journal of psychiatry**, 1 nov. 2006.

SÁ, H. P. **Transtorno depressivo maior (TDM) com e sem sintomas psicóticos: investigação neuroquímica por espectroscopia de próton**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de Paulo, p.141, 2011.

SACHER, J. et al. Mapping the depressed brain: a meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, v. 140, n. 2, p. 142–8, out. 2012.

SAILASUTA, N.; ERNST, T.; CHANG, L. Regional variations and the effects of age and gender on glutamate concentrations in the human brain. **Magnetic resonance imaging**, v. 26, n. 5, p. 667–75, jun. 2008.

SALEHI, B. et al. Age-modulated association between prefrontal NAA and the BDNF gene. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 6, p. 1185–93, 2013.

SALVADORE, G. et al. Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 289–95, 15 fev. 2009.

SÄMANN, P. G. et al. Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories. **European neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1503–15, nov. 2013.

SANACORA, G. et al. Reduced Cortical γ -Aminobutyric Acid Levels in Depressed Patients Determined by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. **Archives of general psychiatry**, v. 56, n. 11, p. 1043, 1 nov. 1999.

SANACORA, G. et al. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 4, p. 663–5, abr. 2002.

SANACORA, G. et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 3, p. 577–9, mar. 2003.

SANACORA, G. et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 7, p. 705–13, 1 jul. 2004.

SANACORA, G.; BANASR, M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. **Biological psychiatry**, v. 73, n. 12, p. 1172–9, 15 jun. 2013.

SANTOS, I. S. et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cadernos de saúde pública**, v. 23, n. 11, p. 2577–2588, nov. 2007.

SAS INST. **The SAS system for Windows** Cary, NC, 2011.

SCHILLER, C. E.; MELTZER-BRODY, S.; RUBINOW, D. R. The role of reproductive hormones in postpartum depression. **CNS spectrums**, n. September, p. 1–12, 29 set. 2014.

SCHILLER, C. E.; MELTZER-BRODY, S.; RUBINOW, D. R. The role of reproductive hormones in postpartum depression. **CNS spectrums**, v. 20, n. 1, p. 48–59, 1 fev. 2015.

SCHINDLER, A. E. et al. Classification and pharmacology of progestins. **Maturitas**, v. 46, p. 7–16, 2003.

SCHUMACHER, M.; ZUBARAN, C.; WHITE, G. Bringing birth-related paternal depression to the fore. **Women and birth**, v. 21, n. 2, p. 65–70, jun. 2008.

SEXTON, C. E.; MACKAY, C. E.; EBMEIER, K. P. A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 9, p. 814–23, 1 nov. 2009.

SHAH, P. J. et al. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. **The British journal of psychiatry**, v. 180, p. 434–40, maio 2002.

SHAW, E. et al. Systematic review of the literature on postpartum care: effectiveness of postpartum support to improve maternal parenting, mental health, quality of life, and physical health. **Birth**, v. 33, n. 3, p. 210–20, set. 2006.

SHELINE, Y. I. et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. **The Journal of neuroscience**, v. 19, n. 12, p. 5034–43, 15 jun. 1999.

SHELINE, Y. I. et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. **Biological Psychiatry**, v. 50, n. 9, p. 651–658, nov. 2001.

SHELINE, Y. I. et al. The default mode network and self-referential processes in depression. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v. 106, n. 6, p. 1942–7, 10 fev. 2009.

SHUNGU, D. C. et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. **NMR in biomedicine**, v. 25, n. 9, p. 1073–87, set. 2012.

SIEGLE, G. J. et al. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. **Biological psychiatry**, v. 51, n. 9, p. 693–707, maio 2002.

SIEGLE, G. J. et al. Toward clinically useful neuroimaging in depression treatment: prognostic utility of subgenual cingulate activity for determining depression outcome in cognitive therapy across studies, scanners, and patient characteristics. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 9, p. 913–24, out. 2012.

SIEGLE, G. J.; CARTER, C. S.; THASE, M. E. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 4, p. 735–8, abr. 2006.

SILVA, M. T. et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. **Revista brasileira de psiquiatria**, v. 36, n. 3, p. 262–70, set. 2014.

SILVERSTEIN, B. et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 48, n. 2, p. 257–263, 3 jul. 2012.

SINNIGE, J. et al. The prevalence of disease clusters in older adults with multiple chronic diseases--a systematic literature review. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e79641, jan. 2013.

SIT, D.; ROTHSCCHILD, A. J.; WISNER, K. L. A review of postpartum psychosis. **Journal of women's health**, v. 15, n. 4, p. 352–68, maio 2006.

SITRUK-WARE, R. Pharmacological profile of progestins. **Maturitas**, v. 47, n. 4, p. 277–83, 15 abr. 2004.

SITRUK-WARE, R.; NATH, A. Metabolic effects of contraceptive steroids. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 12, n. 2, p. 63–75, jun. 2011.

SITRUK-WARE, R.; NATH, A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 27, n. 1, p. 13–24, fev. 2013.

SKALKIDOU, A. et al. Biological aspects of postpartum depression. **Women's health**, v. 8, n. 6, p. 659–72, 26 nov. 2012.

SKOLNICK, P.; POPIK, P.; TRULLAS, R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. **Trends in pharmacological sciences**, v. 30, n. 11, p. 563–9, nov. 2009.

SOLBERG, Ø. et al. Long-term symptoms of depression and anxiety in mothers of infants with congenital heart defects. **Journal of pediatric psychology**, v. 36, n. 2, p. 179–87, mar. 2011.

SONAWALLA, S. B. et al. Compounds containing cytosolic choline in the basal ganglia: a potential biological marker of true drug response to fluoxetine. **The American journal of psychiatry**, v. 156, n. 10, p. 1638–40, out. 1999.

SORIANO-MAS, C. et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. **Biological psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 318–25, 15 fev. 2011.

SÖZERI-VARMA, G. et al. Neurochemical metabolites in prefrontal cortex in patients with mild/moderate levels in first-episode depression. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 9, p. 1053–9, jan. 2013.

SPOTTS, E. L. et al. Accounting for depressive symptoms in women: a twin study of associations with interpersonal relationships. **Journal of affective disorders**, v. 82, n. 1, p. 101–11, 1 out. 2004.

SRIVASTAVA, S.; GANGWAR, R.; KUMAR, A. Safety and efficacy of ketamine infusion in late onset depression, and conversion to treatment response. **Indian journal of psychiatry**, v. 57, n. 3, p. 328, jan. 2015.

STAN, A. D. et al. Glutamate and GABA contributions to medial prefrontal cortical activity to emotion: Implications for mood disorders. **Psychiatry research - neuroimaging**, v. 223, n. 2014, p. 253–260, 2014.

STANLEY, J. A. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. **Canadian journal of psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 315–26, maio 2002.

STEEL, Z. et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980-2013. **International journal of epidemiology**, v. 43, n. March, p. 476–493, 2014.

STEIN, A. et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. **The Lancet**, v. 384, n. 9956, p. 1800–1819, 2014.

STOWE, Z. N.; NEMEROFF, C. B. Women at risk for postpartum-onset major depression. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 173, n. 2, p. 639–645, ago. 1995.

STUART-PARRIGON, K.; STUART, S. Perinatal Depression: An Update and Overview. **Current psychiatry reports**, v. 16, n. 9, 2014.

SUDA, S. et al. A postpartum model in rat: behavioral and gene expression changes induced by ovarian steroid deprivation. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 311–9, 15 ago. 2008.

SUDHEIMER, K. D. et al. Exogenous glucocorticoids decrease subgenual cingulate activity evoked by sadness. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 5, p. 826–45, abr. 2013.

SULZBACH, M. et al. Depressão gestacional e pós parto. In: QUEVEDO, J.; SILVA, A. G. DA (Eds.). **Depressão: Teoria e Clínica**. 1^o. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 178–195.

SUNDERMANN, B.; OLDE LÜTKE BEVERBORG, M.; PFLEIDERER, B. Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression. **Frontiers in human neuroscience**, v. 8, p. 692, jan. 2014.

SUPLEE, P. D. et al. Focusing on maternal health beyond breastfeeding and depression during the first year postpartum. **Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing**, v. 43, n. 6, p. 782–91; quiz E51–2, jan. .

SZCZEPANSKA-SADOWSKA, E. et al. Brain and Cardiovascular Diseases: Common Neurolgenic Background of Cardiovascular, Metabolic and Inflammatory Diseases. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 61, n. 5, p. 509–521, 2010.

TAE, W. S. et al. Progressive decrease of N-acetylaspartate to total creatine ratio in the pregenual anterior cingulate cortex in patients with major depressive disorder: longitudinal 1H-MR spectroscopy study. **Acta radiologica**, v. 55, n. 5, p. 594–603, 1 jun. 2014.

TAYLOR, M. A.; FINK, M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. **Journal of affective disorders**, v. 105, n. 1-3, p. 1–14, 2008.

TAYLOR, M. J. et al. Normal glutamate but elevated myo-inositol in anterior cingulate cortex in recovered depressed patients. **Journal of affective disorders**, v. 119, n. 1-3, p. 186–9, dez. 2009.

TAYLOR, M. J. et al. Lack of effect of citalopram on magnetic resonance spectroscopy measures of glutamate and glutamine in frontal cortex of healthy volunteers. **Journal of psychopharmacology**, v. 24, n. 8, p. 1217–21, ago. 2010.

TAYLOR, M. J. et al. Early increase in marker of neuronal integrity with antidepressant treatment of major depression: 1H-magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl-aspartate. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 15, n. 10, p. 1541–6, nov. 2012.

TAYLOR, M. J. Could glutamate spectroscopy differentiate bipolar depression from unipolar? **Journal of affective disorders**, v. 167, p. 80–4, jan. 2014.

TAYLOR, W. D. et al. Frontal white matter anisotropy and antidepressant remission in late-life depression. **PloS one**, v. 3, n. 9, p. e3267, jan. 2008.

THOMAS, C. P.; LIU, K. Z.; VATS, H. S. Medroxyprogesterone acetate binds the glucocorticoid receptor to stimulate alpha-ENaC and sgk1 expression in renal collecting duct epithelia. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 290, p. F306–F312, 2006.

THOMASON, E. et al. Parenting stress and depressive symptoms in postpartum mothers: bidirectional or unidirectional effects? **Infant behavior & development**, v. 37, n. 3, p. 406–15, ago. 2014.

THOMSON, M. The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 69, n. 3, p. 559–73, set. 2013.

TIBBO, P. G. et al. 3-T proton magnetic spectroscopy in unmedicated first episode psychosis: a focus on creatine. **Magnetic resonance in medicine**, v. 69, n. 3, p. 613–20, 1 mar. 2013.

TOFFOL, E. et al. Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. **Human reproduction**, v. 26, n. 11, p. 3085–93, 2011.

TOFOLI, S. et al. Early life stress, HPA axis, and depression. **Psychology and neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 229–234, 10 out. 2011.

TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. Imaging the pathophysiology of major depressive disorder - from localist models to circuit-based analysis. **Biology of mood & anxiety disorders**, v. 4, n. 1, p. 5, jan. 2014.

TRICK, L.; WATKINS, E.; DICKENS, C. The association between perseverative negative cognitive processes and negative affect in people with long term conditions: a protocol for systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 3, p. 5, jan. 2014.

TRIVEDI, M. H.; GREER, T. L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. **Journal of affective disorders**, v. 152-154, n. 1, p. 19–27, 2014.

TSAL, R.; SCHAFFIR, J. Effect of depot medroxyprogesterone acetate on postpartum depression. **Contraception**, v. 82, n. 2, p. 174–177, 2010.

UMBOH, S.; HOW, C.; CHEN, H. Postnatal depression: a family medicine perspective. **Singapore medical journal**, v. 54, n. 9, p. 477–481, set. 2013.

VAN LOO, H. M. et al. Major depressive disorder subtypes to predict long-term course. **Depression and anxiety**, v. 31, n. 9, p. 765–77, set. 2014.

VAN WINGEN, G. et al. How progesterone impairs memory for biologically salient stimuli in healthy young women. **The Journal of neuroscience : the official journal of the society for neuroscience**, v. 27, n. 42, p. 11416–11423, 2007.

VAN WINGEN, G. A. et al. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. **Neuroscience**, v. 191, p. 38–45, 2011.

VERKERK, G. J. M. et al. Personality factors as determinants of depression in postpartum women: a prospective 1-year follow-up study. **Psychosomatic medicine**, v. 67, n. 4, p. 632–7, jan. 2005.

VICTOR, T. A. et al. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1128–38, dez. 2010.

VIGUERA, A. C. et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. **The American journal of psychiatry**, v. 168, n. 11, p. 1179–85, nov. 2011.

VLIEGEN, N.; CASALIN, S.; LUYTEN, P. The course of postpartum depression: a review of longitudinal studies. **Harvard review of psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 1–22, 2014.

VOLZ, H. P. et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobe of major depressed patients. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 248, n. 6, p. 289–95, jan. 1998.

VON WERNE BAES, C. et al. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress - a systematic review. **Acta neuropsychiatrica**, v. 24, n. 1, p. 4–15, 1 fev. 2012.

WALTER, M. et al. The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 478–86, maio 2009.

WARNER, R. et al. Demographic and obstetric risk factors for postnatal psychiatric morbidity. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 168, n. 5, p. 607–11, maio 1996.

WEISSMAN, M. M. et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. **The journal of the american medical association**, v. 295, p. 1389–1398, 2006.

WESTHOFF, C.; WIELAND, D.; TIEZZI, L. Depression in users of depo-medroxyprogesterone acetate. **Contraception**, v. 51, n. 6, p. 351–354, jun. 1995.

WHIFFEN, V. E. The comparison of postpartum with non-postpartum depression: a rose by any other name. **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 160–5, set. 1991.

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. **The Lancet**, v. 382, n. 9904, p. 1575–1586, 2013.

WHITTLE, S. et al. Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. **The American journal of psychiatry**, v. 171, n. 5, p. 564–71, maio 2014.

WHO. **WHO** | The global burden of disease: 2004 update. 2004.

WILLARD, S. L. et al. Cell number and neuropil alterations in subregions of the anterior hippocampus in a female monkey model of depression. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 12, p. 890–7, 15 dez. 2013.

WILLIAMS, N. R.; SCHATZBERG, A. F. NMDA antagonist treatment of depression. **Current opinion in neurobiology**, v. 36, p. 112–117, fev. 2016.

WILLNER, P.; SCHEEL-KRÜGER, J.; BELZUNG, C. The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 10 Pt 1, p. 2331–71, dez. 2013.

WISNER, K. L. et al. Timing of depression recurrence in the first year after birth. **Journal of affective disorders**, v. 78, n. 3, p. 249–52, mar. 2004.

WISNER, K. L. et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 5, p. 490–8, maio 2013.

WISNER, K. L.; CHAMBERS, C.; SIT, D. K. Y. Postpartum depression: a major public health problem. **The journal of the american medical association**, v. 296, n. 21, p. 2616–8, 6 dez. 2006.

WISNER, K. L.; MOSES-KOLKO, E. L.; SIT, D. K. Y. Postpartum depression: A disorder in search of a definition. **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 1, p. 37–40, 2010.

WORKMAN, J. L.; BARHA, C. K.; GALEA, L. A. M. Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. **Behavioral neuroscience**, v. 126, n. 1, p. 54–72, fev. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The ICD-10 Classification of Mental and

Behavioural Disorders. **International Classification**, v. 10, p. 1–267, 1992.

WOSU, A. C.; GELAYE, B.; WILLIAMS, M. A. History of childhood sexual abuse and risk of prenatal and postpartum depression or depressive symptoms: an epidemiologic review. **Archives of women's mental health**, v. 18, n. 5, p. 659–71, out. 2015.

WULSIN, L. R.; SINGAL, B. M. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 2, p. 201–10, jan. 2003.

XU, Y. et al. Effects of low-dose and very low-dose dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. **The international journal of neuropsychopharmacology**, p. 124, 17 nov. 2015.

YANG, X.-R. et al. Glutamate alterations associated with transcranial magnetic stimulation in youth depression: a case series. **The journal of ECT**, v. 30, n. 3, p. 242–7, set. 2014.

YILDIZ-YESILOGLU, A.; ANKERST, D. P. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 147, n. 1, p. 1–25, 30 jun. 2006a.

YILDIZ-YESILOGLU, A.; ANKERST, D. P. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 30, n. 6, p. 969–95, 30 ago. 2006b.

YONKERS, K. A. et al. Onset and Persistence of Postpartum Depression in an Inner-City Maternal Health Clinic System. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 11, p. 1856–1863, nov. 2001.

YOSHIMURA, S. et al. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. **Journal of affective disorders**, v. 122, n. 1-2, p. 76–85, maio 2010.

YOSHIMURA, S. et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 487–93, abr. 2014.

YUCEL, K. et al. Increased subgenual prefrontal cortex size in remitted patients with major depressive disorder. **Psychiatry research**, v. 173, n. 1, p. 71–6, 15 jul. 2009.

YÜKSEL, C.; ÖNGÜR, D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. **Biological psychiatry**, v. 68, n. 9, p. 785–94, 1 nov. 2010.

ZARATE, C. A. et al. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 4, p. 257–64, 15 ago. 2013.

ZAYAS, L. H. et al. Depression and negative life events among pregnant african-american and hispanic women. **Women's health issues**, v. 12, n. 1, p. 16–22, jan. 2002.

ZHANG, F. et al. Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. **Parkinsonism & related disorders**, v. 18 Suppl 1, p. S213–7, jan. 2012.

ZHANG, J. et al. Glutamate normalization with ECT treatment response in major depression. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 3, p. 268–70, mar. 2013.

ZHANG, Y. et al. A MRS study of metabolic alterations in the frontal white matter of major depressive disorder patients with the treatment of SSRIs. **BMC psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 99, 2 maio 2015.

ZHOU, Y. et al. Brain microstructural abnormalities revealed by diffusion tensor images in patients with treatment-resistant depression compared with major depressive disorder before treatment. **European journal of radiology**, v. 80, n. 2, p. 450–4, nov. 2011.

ZOU, K. et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 186–8, 15 jan. 2010.

ZWANZGER, P. et al. Acute shift in glutamate concentrations following experimentally induced panic with cholecystokinin tetrapeptide--a 3T-MRS study in healthy subjects. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 9, p. 1648–54, ago. 2013.

APÊNDICE

Apêndice A - Resumo do trabalho e Pôster apresentado na *ASNR 53rd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium*, 2015 April 25-30, 2015, Chicago, Illinois, USA.

Magnetic Resonance Spectroscopy of postpartum depression and the role for dorsolateral prefrontal cortex (Abstract No: P16 - Submission Number: 1416)

Authors: C Rosa , C Salmon , M Barbieri , H Bettiol , R Cavalli , C GarciaLeal , C DelBen, A Santos

Institutions: University of Sao Paulo Ribeirao Preto School of Medicine, Ribeirao Preto, Ribeirao Preto, University of Sao Paulo FFCLRP, Ribeirao Preto, Ribeirao Preto

Purpose: Postpartum depression (PPD) is a mood disorder considered a subtype of major depressive disorder (MDD). A complex interaction between hormones, neurotransmitters, genetic and environmental factors should be involved in its etiology. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy (¹HMRS) is the only noninvasive technique to assess neurotransmitter dysregulation related to medial and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) and anterior cingulate gyrus (AGC) as part of the neuronal pathways involved in emotional processing. The aim of this study is to use ¹HMRS to measure neurochemical changes in the dlPFC of postpartum women to better understand PPD pathophysiology.

Materials and Methods: Two groups of postpartum women were studied. One with 36 women diagnosed with PPD and other with 25 healthy controls. All the women were subjected to a structured clinical interview, depression scales, and ¹HMRS acquired in an Achieva 3T MRI scanner (Philips, The Netherlands). Single voxel MRS were processed with LCModel software, normalized by GMWM intravoxel concentration, and analyzed by ANCOVA, controlling for confounding covariates in estimating the level of metabolite between groups.

Results: We identified reductions of glutamate complex (Glu) and Nacetylaspargate (NAA) in the dlPFC in the PPD group compared with controls. In AGC the use of progestagenic hormones reduced the absolute values of Glu and lead to increased levels of choline (Cho).

Conclusions: The reduced levels of Glu and NAA in the PPD group may be related to glutamatergic excitotoxicity hypothesis and axonneuronal dysfunction, with subsequent reduction of glutamatergic synaptic metabolism in dlCPF region. This region is involved in important cognitive functions that are impaired in MDD frames. In the ACG, we identified reduction of Glu and increase of Cho which may also be related to glutamatergic excitotoxicity and increased neuronal membranes exchanges.

Categories: ADULT BRAIN, Functional Imaging (fMRI, MEG, MRS, PET, DTI, SPECT, connectivity)

Reference One: Yüksel C, Öngür D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate Related Abnormalities in Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;68:78594

Reference Two: McEwen MA, Burgess TA, Hanstock CC, et al. Increased Glutamate Levels in the Medial Prefrontal Cortex in Patients with Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:242835

Reference Three: Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, et al. Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96:55363

Magnetic Resonance Spectroscopy of postpartum depression and the role for dorsolateral prefrontal cortex

¹ Carlos E. Rosa, MD; ⁴ Carlos E. Garrido Salmon, PhD; ³ Marco A. Barbieri, MD; ³ Heloisa Bettiol, MD-PhD;

⁴ Ricardo Cavalli, MD-PhD; ² Cybele Garcia-Leal, MD; ² Cristina Del-Bem, MD-PhD; ¹ Antonio Carlos Santos, MD.

¹Department of Clinical Medicine – Radiology Division – ²Department Neurosciences and Behavioral Sciences –

³Department of Pediatrics – ⁴Gynecology and Obstetrics of the Ribeirão Preto Medical School

and the ⁴Department of Physics – FFCLRP – University of São Paulo – Brazil

Background and Purpose

Major Depressive Disorder (MDD) has a high prevalence, about 20% of the population, affecting 20% of women and 10% of men over the lifetime, resulting in severe morbidity and disability.

The postpartum depression (PPD) is a MDD subtype, which affects roughly 7 to 15% of women. The PPD cause significant distress to the woman, her son, his family and society. If a serious PPD is not detected in rare cases can occur infanticide or suicide.

A complex interaction between hormones, neurotransmitters and genetic and environmental factors must be involved in the etiology of PPD. Current hypotheses include genetic / environmental vulnerability, sharp drop in hormones after delivery, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thyroid alterations, changes in circadian rhythm, inflammatory and immunological mechanisms besides changes in neurological substrates. Many of these last are involved in emotional processing and cognitive functions, as well as in depression substrate.

The MRS-¹H, provides biochemical evaluation of specific brain regions in which the volume-of-interest (VOI) is positioned, allowing assessment of the viability, energy metabolism, cell damage and renewal of the underlying neuronal tissue, and inferences in brain function and depression mechanism. Although the MDD has already been the subject of several investigations by neuroimaging techniques, including ¹H-MRS, it is important to note that the current scientific literature neuroimaging studies in the PPD are not common.

To our knowledge, only two studies used ¹H-MRS in PPD. One identified the reduction of GABA in occipital regions in women with PPD up to 6 months compared to controls during the follicular phase, correlating them with allopregnanone reduction without, however, correlation with the serum levels of estrogens, progestins, and neurosteroids (Amin et al., 2006). The other study, identified increased glutamate level in the medial prefrontal cortex in 12 women with PPD, matched with 12 healthy women in the same postpartum time (McEwen et al., 2012). Thus, despite the advances in techniques of MRI and MRS-¹H in MDD, there is an enormous gap in the studies of DPPs. Thus it is our **objective** to explore the regions of the anterior cingulate gyrus (ACG) and the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) in PPD using MRS.

Methods

Two groups of postpartum women were studied. One with 36 women diagnosed with PPD and other with 25 healthy controls. All the women were subjected to a structured clinical interview, depression scales, and ¹H-MRS acquired in an Achieva 3T MRI scanner (Philips, The Netherlands). Single voxel MRS were processed with LCModel software, normalized by GMWM intravoxel concentration, and analyzed by ANCOVA, controlling for confounding covariates in estimating the level of metabolite between groups.

Example of one spectrum processed with LCModel

Results

Table 1 – Results – Dorsolateral prefrontal cortex.

Estimates of the coefficients (β), being the healthy postpartum group = 0 and PPD group = 1, according to the generalized linear model for GLS					
Metabolite	Estimate	p-value	Cohen's d	95% CI	R ²
Glu peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
NAA peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Glu + NAA peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Cho peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Glu + NAA + Cho peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092

Table 1 – Results – Anterior cingulate gyrus.

Estimates of the coefficients (β), being the healthy postpartum group = 0 and PPD group = 1, according to the generalized linear model for GLS					
Metabolite	Estimate	p-value	Cohen's d	95% CI	R ²
Glu peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
NAA peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Glu + NAA peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Cho peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092
Glu + NAA + Cho peak ratio					
Healthy postpartum group	0.00000	0.9473	0.00017	0.39899	0.12092
PPD group	-0.17024	0.00000	0.00000	0.31000	0.12092

The study was supported by grants from São Paulo Research Foundation – FAPESP – Brazil

Results

We identified reductions of glutamate complex (Glu) and N-acetylaspartate (NAA) in the dlPFC in the PPD group compared with controls. In AGC the use of hormonal contraceptives with only progestin reduced the absolute values of Glu and lead to increased levels of choline (Cho).

Discussion

There is literature evidence of sparse association between MDD, glutamate/glutamine reduction, and neuronal damage with NAA reduction. It seems to correlates with impairment in dlPFC involvement in PPD.

Conclusion

The reduced levels of Glu and NAA in the PPD group may be related to glutamatergic excitotoxicity hypothesis and axon/neuronal dysfunction, with subsequent reduction of glutamatergic synaptic metabolism in dlPFC region. This region is involved in important cognitive functions that are impaired in MDD frames. In the ACG, we identified reduction of Glu and increase of Cho which may also be related to glutamatergic excitotoxicity and increased neuronal membranes exchanges, associated with the use of progestins that are also related to conditions such as MMD.

References

- Amin Z, Mason GF, Cavaus I, Krystal JH, Rothman DL, an Esperson CN. The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 84 (2006) 635
- McEwen MA, Burgess TA, Hanstock CC, et al. Increased Glutamate Levels in the Medial Prefrontal Cortex in Patients with Postpartum Depression. *Neuropsychopharmacology* (2012), 1–8
- Yüksel C, Ongür D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate Related abnormalities in Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;68:78594
- Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, et al. Cognitive dysfunction in depression: and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96:55363.
- Yıldız-Yaslioglu A, Ankarlı DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 147 (2006) 1 – 25
- Walter M, Henning A, Grimm S et al. The Relationship Between Aberrant Neuronal Activation in the Pregenual Anterior Cingulate, Altered Glutamatergic Metabolism, and Anhedonia in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(5):478-486
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, and Lane R. REVIEWS: Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception *Biol Psychiatry* 2003;54:504-514
Neurobiology of Emotion Perception II: Implications for Major Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515-528

Apêndice B – Paper**Magnetic resonance spectroscopy of postpartum depression and the role of dorsolateral prefrontal cortex**

De: "Evisé" <EviséSupport@elsevier.com>

Para: acsantos@fmrp.usp.br

Enviadas: Sexta-feira, 6 de Novembro de 2015 10:34:22

Assunto: Submission JAD_2015_1373 received by Journal of Affective Disorders

Dear Dr. Santos,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Journal of Affective Disorders. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into
EVISE® http://www.evisé.com/evisé/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JAD and go to 'My Submissions'.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Affective Disorders

This message was sent automatically. Please do not reply

Apêndice C - Valores individuais dos metabólitos do dIPFC esquerdo

Nº de identificação Participantes	Grupo	Glu	Glx	NAA	Cho	Myo	Cr
1	HP	8,36	10,27	8,36	1,53	6,46	5,29
2	HP	8,26	10,30	8,27	1,13	5,24	5,90
3	HP	6,65	6,65	8,52	1,57	6,75	5,07
4	HP						
5	HP	5,83	5,83	7,63	1,74	7,94	6,46
6	HP						
7	HP	6,09	6,09	6,94	1,65	7,24	5,15
8	HP	7,27	8,52	7,67	1,56	5,77	5,26
9	HP	7,53	7,53	7,66	1,61	4,32	5,30
10	HP	4,87	4,87	7,53	1,59	7,28	5,64
11	HP	7,80	7,80	9,57	1,72	6,79	6,05
12	HP	5,44	5,44	6,64	1,83	6,64	4,68
13	HP	5,81	5,81	6,73	1,45	6,44	4,60
14	HP	4,67	4,67	7,74	1,18	5,14	4,48
15	HP	7,52	7,52	7,38	1,19	5,71	5,10
16	HP	5,90	5,90	8,03	1,41	6,23	5,55
17	HP	5,57	5,57	8,15	1,58	6,63	6,00
18	HP	8,25	8,25	8,87	2,02	4,47	5,88
19	HP	7,14	7,14	7,43	2,11	5,89	5,40
20	HP	9,71	9,71	7,23	1,45	4,46	5,08
21	HP	8,44	8,56	7,68	1,38	4,53	4,86
22	HP	7,52	9,72	10,22	1,78	6,16	8,36
23	HP	6,27	6,27	7,70	1,72	8,59	5,94
24	HP	7,85	7,85	9,76	1,92	7,57	6,52
25	HP	5,27	5,27	7,56	1,54	6,42	5,34
26	PPD	6,62	6,62	7,35	1,48	6,87	6,19
27	PPD	7,64	7,64	7,55	1,60	7,28	5,86
28	PPD	7,64	7,64	7,60	1,23	5,25	5,47
29	PPD	4,86	4,86	6,74	2,11	6,62	4,83
30	PPD	5,01	5,01	7,33	1,42	4,60	5,24
31	PPD	6,33	6,33	8,58	1,36	5,38	5,66
32	PPD	5,70	5,70	7,67	1,19	4,81	4,95
33	PPD	6,55	6,55	7,53	1,60	5,66	5,20
34	PPD	4,91	5,05	6,54	1,57	4,93	4,25
35	PPD	5,35	6,45	7,16	1,44	6,90	4,81
36	PPD	8,57	10,14	9,01	1,95	6,97	8,43
37	PPD	6,98	6,98	7,03	1,63	6,58	5,56
38	PPD	5,27	5,27	6,81	1,47	5,75	4,81
39	PPD	7,01	7,01	7,41	1,37	4,92	4,50
40	PPD	7,45	7,45	7,45	1,60	6,66	5,63
41	PPD	7,30	7,30	7,71	1,59	5,90	5,24

(CONTINUA)

Nº de identificação Participantes	Grupo	Glu	Glx	NAA	Cho	Myo	Cr
42	PPD	7,75	7,75	7,74	1,35	5,45	5,31
43	PPD	5,52	5,52	7,33	1,56	6,92	5,11
44	PPD						
46	PPD						
47	PPD	6,62	6,62	7,44	1,42	5,69	5,53
48	PPD	8,90	8,90	8,05	1,37	7,66	5,35
49	PPD	4,77	4,95	6,73	1,49	8,02	5,85
50	PPD	6,08	6,46	7,72	1,50	4,28	5,35
52	PPD	5,22	5,22	8,38	1,41	5,92	5,93
53	PPD	5,23	5,23	6,99	1,55	7,22	4,63
54	PPD	6,81	6,81	6,91	1,60	6,82	5,57
55	PPD	6,26	6,26	8,93	1,72	5,45	6,25
57	PPD	6,54	6,54	6,87	1,36	6,35	5,01
58	PPD	5,74	5,74	6,77	1,39	5,66	4,89
59	PPD	8,32	8,32	8,17	1,76	7,69	6,29
60	PPD	7,72	9,20	7,76	1,49	6,51	5,81
61	PPD	6,71	6,71	8,32	1,88	7,99	5,76

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; as participantes com os seguintes números de identificação foram excluídas do estudo pelas respectivas razões entre parênteses e não aparecem na tabela: 45 (por transtorno afetivo bipolar tipo 1), 51 (neurocitoma grau 2) e 56 (síndrome de dependência à cocaína); as participantes identificadas como 4, 6, 44 e 46 apresentaram espectro do dIPFC de inadequada qualidade técnica. Glu: glutamato; Myo: mioinositol; Cr: creatina + fosfocreatina; Cho: glicrofosforilcolina + fosforilcolina + colina; NAA: N-acetilaspartato + N-acetil-aspartato-glutamato; Glx : glutamato + glutamina + ácido γ-aminobutírico (GABA) .

Apêndice D—Valores individuais dos metabólitos do ACG bilateral

Nº de identificação Participantes	Grupo	Glu	Glx	NAA	Cho	Myo	Cr
1	HP	10,9	10,9	9,563	1,426	9,248	8,04
2	HP						
3	HP	13,98	13,98	9,461	2,198	9,354	9,368
4	HP	7,807	8,904	9,674	1,767	6,838	6,067
5	HP	11,15	11,65	9,233	2,635	11,61	8,33
6	HP	18,64	18,64	9,736	2,279	15,26	12,1
7	HP	10,24	10,24	8,699	2,751	9,081	7,073
8	HP	14,23	14,23	9,569	2,752	9,922	9,35
9	HP	12,66	12,66	9,058	1,792	7,327	7,01
10	HP	12,88	15,68	9,803	2,598	11,92	9,26
11	HP	12,34	12,34	9,596	2,168	9,624	8,003
12	HP						
13	HP	11,9	11,9	9,383	2,486	9,513	9,733
14	HP	12,4	12,4	10,69	1,986	11,94	9,111
15	HP	13	14,7	11,23	2,385	11,54	9,81
16	HP	10,7	10,7	9,156	2,1	9,272	8,241
17	HP						
18	HP	9,965	9,965	10,14	2,116	10,36	6,038
19	HP	15,85	17,34	10,2	2,744	12,31	9,826
20	HP	13,57	13,57	8,19	1,943	7,482	6,934
21	HP	16,08	16,08	9,571	2,761	11,86	9,1
22	HP	9,563	11,48	8,297	2,088	9,309	6,777
23	HP	13,93	17,25	8,527	2,314	7,769	7,625
24	HP	12,19	12,58	7,192	2,132	6,394	5,606
25	HP	8,064	9,572	8,612	1,983	8,573	8,407
26	PPD	15,29	15,29	10,21	2,592	13,03	10,6
27	PPD	10,72	10,72	8,8	2,306	11,43	8,408
28	PPD	10,18	11,42	8,807	1,874	8,277	7,931
29	PPD						
30	PPD	12,81	12,81	9,938	2,227	12,9	9,149
31	PPD	10,52	12,68	8,86	2,108	8,706	7,363
32	PPD	13,66	13,66	8,34	2,412	12,83	8,539
33	PPD	10,71	14,09	10,01	2,452	9,743	7,523
34	PPD	9,087	10,69	7,617	2,606	11,67	7,438
35	PPD	8,684	8,684	9,27	2,297	8,955	8,248
36	PPD	9,985	11,98	8,642	2,469	5,107	8,581
37	PPD	9,353	10,9	8,428	2,184	10,1	7,55
38	PPD	8,025	9,384	8,95	2,995	11,9	7,596
39	PPD	14,22	14,22	10,18	2,433	12,25	8,979

(CONTINUA)

40	PPD	9,997	13,26	9,172	3,14	10,18	8,167
41	PPD	14,58	15,66	8,795	2,215	8,564	7,199
42	PPD	14,16	14,16	8,804	2,215	13,59	8,887
43	PPD	13,82	14,2	9,849	1,987	10,39	8,547
44	PPD	7,946	7,946	8,852	1,924	6,424	7,613
46	PPD	9,301	10,07	7,857	2,116	9,638	8,209
47	PPD	11,48	12,51	8,251	1,906	13,23	7,503
48	PPD	13,55	13,55	9,274	1,584	8,927	6,521
49	PPD	8,967	10,42	7,584	1,989	8,191	6,975
50	PPD	13,47	14,3	9,268	2,323	8,518	7,97
52	PPD	10,45	10,45	8,768	2,022	9,173	7,818
53	PPD	10,51	12,54	9,558	2,428	12,03	4,637
54	PPD	13,08	13,89	8,67	2,2	5,205	9,034
55	PPD	8,629	9,015	8,435	2,231	8,107	7,956
57	PPD	10,65	13	9,008	1,825	10,09	8,117
58	PPD	9,552	12,92	8,771	2,474	7,916	8,234
59	PPD	14,15	14,15	9,537	2,404	9,468	9,137
60	PPD	15,46	15,46	9,428	1,878	9,697	8,326
61	PPD	18,1	18,1	12,93	3,075	11,6	12,02

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; as participantes com os seguintes números de identificação foram excluídas do estudo pelas respectivas razões entre parênteses e não aparecem na tabela: 45 (por transtorno afetivo bipolar tipo 1), 51 (neurocitoma grau 2) e 56 (síndrome de dependência à cocaína); as participantes identificadas como 2, 12, 17 e 29 apresentaram espectro do ACG bilateral de inadequada qualidade técnica. Glu: glutamato; mioinositol: mioinositol; Cr: creatina + fosfocreatina; Cho: glicrofosforilcolina + fosforilcolina + colina; NAA: N-acetilaspartato + N-acetil-aspartato-glutamato; Glx : glutamato + glutamina + ácido γ-aminobutírico (GABA).

Apêndice E - Fração volumétrica de substância branca, de substância cinzenta e de líquido obtidas para cada VOI e para cada um dos participantes utilizando a imagem 3D para mapas de distribuição de probabilidade destas três classes de tecidos ou compartimentos por intermédio do SPM 8.0

Nº de identificação das participantes	grupo	dIPFC esquerdo			ACG bilateral		
		FGW	FWM	FCSF	FGW	FWM	FCSF
1	HP	0,3772	0,5775	0,0446	0,5000	0,3800	0,1300
2	HP	0,4374	0,4679	0,0942	0,4221	0,4875	0,0899
3	HP	0,3377	0,6185	0,0429	0,4980	0,3457	0,1553
4	HP	0,3254	0,6634	0,0112	0,5660	0,2656	0,1683
5	HP	0,3898	0,5675	0,0420	0,5238	0,3016	0,1734
6	HP	0,3538	0,6009	0,0440	0,4280	0,3982	0,1724
7	HP	0,3309	0,6211	0,0471	0,5146	0,3350	0,1497
8	HP	0,2423	0,7272	0,0298	0,4612	0,3432	0,1944
9	HP	0,3178	0,6517	0,0294	0,4327	0,4185	0,1476
10	HP	0,2239	0,7560	0,0200	0,4519	0,3461	0,2018
11	HP	0,5016	0,3795	0,1181	0,4413	0,3513	0,2061
12	HP	0,1638	0,8277	0,0082	0,4606	0,3751	0,1633
13	HP	0,2193	0,7650	0,0154	0,4860	0,3452	0,1682
14	HP	0,2595	0,7094	0,0305	0,4490	0,3188	0,2313
15	HP	0,2750	0,7047	0,0198	0,4976	0,2965	0,2048
16	HP	0,3773	0,5593	0,0629	0,4284	0,3763	0,1950
17	HP	0,4024	0,5256	0,0712	0,3541	0,5254	0,1196
18	HP	0,3540	0,5598	0,0855	0,4354	0,4417	0,1221
19	HP	0,2585	0,7118	0,0294	0,4480	0,3251	0,2264

continua

Nº de identificação das participantes	grupo	dIPFC esquerdo			ACG bilateral		
		FGW	FWM	FCSF	FGW	FWM	FCSF
20	HP	0,3589	0,6092	0,0313	0,3780	0,5008	0,1209
21	HP	0,2780	0,6845	0,0366	0,5153	0,3057	0,1774
22	HP	0,5497	0,2667	0,1815	0,3471	0,5301	0,1214
23	HP	0,3912	0,5715	0,0360	0,3383	0,5233	0,1377
24	HP	0,5716	0,2810	0,1469	0,3239	0,6469	0,0290
25	HP	0,3488	0,5749	0,0754	0,4578	0,4370	0,1041
26	PPD	0,2600	0,7000	0,0400	0,4900	0,2900	0,2200
27	PPD	0,3196	0,6353	0,0445	0,4237	0,4340	0,1416
28	PPD	0,3466	0,6399	0,0131	0,5357	0,3485	0,1152
29	PPD	0,2746	0,7173	0,0081	0,4999	0,4279	0,0722
30	PPD	0,2834	0,6849	0,0314	0,5169	0,3050	0,1778
31	PPD	0,4456	0,4187	0,1355	0,4547	0,4212	0,1240
32	PPD	0,3976	0,5838	0,0173	0,5163	0,2762	0,2048
33	PPD	0,3531	0,6262	0,0206	0,5044	0,2874	0,2082
34	PPD	0,1582	0,8354	0,0064	0,5039	0,3974	0,0987
35	PPD	0,3728	0,5985	0,0275	0,5124	0,3168	0,1688
36	PPD	0,5024	0,3108	0,1851	0,3552	0,4715	0,1719
37	PPD	0,3343	0,6300	0,0346	0,3482	0,5782	0,0731
38	PPD	0,2726	0,7123	0,0145	0,5351	0,2823	0,1810
39	PPD	0,2001	0,7891	0,0102	0,4986	0,3501	0,1500
40	PPD	0,3861	0,5841	0,0287	0,4930	0,3136	0,1914
41	PPD	0,3558	0,6197	0,0238	0,4578	0,4158	0,1256
42	PPD	0,4109	0,5030	0,0848	0,4641	0,3521	0,1824

continua

Nº de identificação das participantes	grupo	dIPFC esquerdo			ACG bilateral		
		FGW	FWM	FCSF	FGW	FWM	FCSF
43	PPD	0,1775	0,7656	0,0562	0,5323	0,2773	0,1890
44	PPD	NA	NA	NA	0,5077	0,4009	0,0908
46	PPD	0,4386	0,5407	0,0206	0,4446	0,4624	0,0929
47	PPD	0,3544	0,6080	0,0376	0,4534	0,4678	0,0788
48	PPD	0,3021	0,6791	0,0188	0,3765	0,5079	0,1156
49	PPD	0,4157	0,5437	0,0398	0,3494	0,5758	0,0745
50	PPD	0,3774	0,5714	0,0507	0,3998	0,4692	0,1304
52	PPD	0,3593	0,6009	0,0397	0,3932	0,4655	0,1412
53	PPD	0,2792	0,7054	0,0152	0,5362	0,3077	0,1556
54	PPD	0,4357	0,5303	0,0332	0,4861	0,3672	0,1459
55	PPD	0,4405	0,4236	0,1343	0,3602	0,4944	0,1440
57	PPD	0,2211	0,7342	0,0442	0,5052	0,3564	0,1381
58	PPD	0,1756	0,8051	0,0187	0,4715	0,3954	0,1322
59	PPD	0,3314	0,5778	0,0899	0,4605	0,3491	0,1894
60	PPD	0,4066	0,5398	0,0531	0,4756	0,3206	0,2032
61	PPD	0,2955	0,6365	0,0680	0,4243	0,2818	0,2938

(CONCLUSÃO)

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; FGM: fração volumétrica de substância cinzenta no VOI; FWM: fração volumétrica de substância branca no VOI; FCSF: fração volumétrica de líquido no VOI; NA: não se aplica; as participantes com os seguintes números de identificação foram excluídas do estudo pelas respectivas razões entre parênteses e não aparecem na tabela: 45 (por transtorno afetivo bipolar tipo 1), 51 (neurocitoma grau 2) e 56 (síndrome de dependência à cocaína); a participante identificada com o número 44 apresentou perda do espectro obtido no dIPFC

Apêndice F- Tabela descritiva da categorização dos contraceptivos no dIPFC esquerdo e no ACG bilateral

Categorização Contraceptivo	HP(n=25)		PPD (n=33)		Soma
	Nº	%	Nº	%	
Categorização Contraceptivo no dIPFC					
Progestágenos Isoladamente - Sim	13	72%	19	73%	32
Progestágenos Isoladamente - Não	5	28%	7	27%	12
Soma	18	100%	26	100%	44
Estrógenos + Progestágenos - Sim	3	17%	2	8%	5
Estrógenos + Progestágenos - Não	15	83%	24	92%	39
Soma	18	100%	26	100%	44
Categorização Contraceptivo no ACG					
Progestágenos Isoladamente - Sim	13	76%	18	67%	31
Progestágenos Isoladamente - Não	4	24%	9	33%	13
Soma	17	100%	27	100%	44
Estrógenos + Progestágenos - Sim	3	18%	2	7%	5
Estrógenos + Progestágenos - Não	14	82%	25	93%	39
Soma	17	100%	27	100%	44

Legenda: HP: grupo de puérperas saudáveis; PPD: grupo de depressão periparto; Nº: número de condições intra grupo HP e PPD separadamente; n: tamanho amostral; %: percentagem das condições clínicas intra grupo HP e PPD; Soma refere-se tanto às linhas quanto às colunas.

ANEXOS

Anexo A

Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS)

Essa parte da entrevista consta de 10 perguntas, sendo que cada pergunta tem 4 respostas possíveis. Por favor, escolha a resposta que melhor reflete como você tem se sentido nos últimos sete dias.

Nos últimos 7 dias, a senhora...

1 - Tem sido capaz de rir e achar graça das coisas?

☐ 0	Como eu sempre fiz	☐ 1	Não tanto quanto antes	☐ 2	Sem dúvida, menos que antes	☐ 3	De jeito nenhum

2 - Tem pensado no futuro com alegria?

☐ 0	Sim, como de costume	☐ 1	Um pouco menos que de costume	☐ 2	Muito menos que de costume	☐ 3	Praticamente não

3 - Tem se culpado sem razão quando as coisas dão errado?

☐ 3	Sim, muito frequentemente	☐ 2	Sim, às vezes	☐ 1	Raramente	☐ 0	Não, de jeito nenhum

4 - Tem ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão?

☐ 0	Não, de jeito nenhum	☐ 1	De vez em quando	☐ 2	Sim, as vezes	☐ 3	Sim, muito seguido

5 - Tem se sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo?

☐ 3	Sim, muito seguido	☐ 2	Sim, às vezes	☐ 1	Raramente	☐ 0	Não, de jeito nenhum

6 - Tem sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do seu dia-a-dia?

☐ 3	Sim, na maioria das vezes não consigo lidar bem com eles	☐ 2	Sim, algumas vezes não tenho conseguido lidar bem como antes	☐ 1	Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles	☐ 0	Não, eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes

7 - Tem se sentido tão infeliz que tem tido dificuldade de dormir?

☐ 3	Sim, na maioria das vezes	☐ 2	Sim, algumas vezes	☐ 1	Raramente	☐ 0	Não, nenhuma vez

8 - Tem se sentido triste ou muito mal?

☐ 3	Sim, na maioria das vezes	☐ 2	Sim, muitas vezes	☐ 1	Raramente	☐ 0	Não, de jeito nenhum

9 - Tem se sentido tão triste que tem chorado?

☐ 3	Sim, a maior parte do tempo	☐ 2	Sim, muitas vezes	☐ 1	Só de vez em quando	☐ 0	Não, nunca

10 - Tem pensado em fazer alguma coisa contra si mesma?

☐ 3	Sim, muitas vezes	☐ 2	Às vezes	☐ 1	Raramente	☐ 0	Nunca

Anexo B

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

1. Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)
0- ausente
1- sentimentos relatados somente se perguntados
2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não- verbal.
2. Sentimentos de culpa:
0- ausente
1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas
2- idéias de culpa ou rumações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado
3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa
4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras
3. Suicídio:
0- ausente
1- acha que não vale a pena viver
2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
3- idéias ou atitudes suicidas
4- tentativas de suicídio
4. Insônia inicial:
0- sem dificuldades para iniciar o sono
1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites
5. Insônia intermediária:
0- sem dificuldade
1- queixa de agitação e perturbação durante a noite
2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)
6. Insônia tardia:
0- sem dificuldade
1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite
7. Trabalho e atividades:
0- sem dificuldades
1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza,

relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria

4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

0 pensamentos e fala normais

1 lentificação discreta à entrevista

2 lentificação óbvia durante a entrevista

3 entrevista difícil

4 estupor completo

9. Agitação: Avaliação baseada na observação durante a entrevista

0 nenhuma

1 inquietação

2 mexe as mãos, cabelos etc.

3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista

4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade psíquica:

0 sem dificuldade

1 tensão e irritabilidade subjetivas

2 preocupa-se com trivialidades

3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Ansiedade - somática: Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina) (boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações, palpitação, cefaléias, hiperventilação, suspiros, de urinar freqüentemente, sudorese)

0 ausente

1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana?

0 nenhuma alteração

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

0 nenhuma alteração

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Crítica (Consequência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

Anexo C

INVENTÁRIO DE DOMINÂNCIA LATERAL DE EDIMBURGO (Oldfield, 1971)

- Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades, colocando o sinal + na coluna apropriada. Quando a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão, a não ser que fosse forçado a fazer, marque ++. Se em algum caso, o uso da mão é totalmente indiferente, coloque um + nas duas colunas.

	Esquerda	Direita
1-Escrever		
2- Desenhar		
3- Arremessar		
4- Usar a tesoura		
5- Escovar os dentes		
6- Uso da faca (sem garfo)		
7- Uso de colher		
8- Usar a vassoura (mão de cima)		
9- acender um fósforo (mão que risca o fósforo, e não a mão que segura a caixa)		
10- abrir uma caixa (mão que abre a tampa)		

Total de +	Mão esquerda=	Mão direita=
Total cumulativo	TC = mão esquerda + mão direita=	
Diferença	D= mão direita – mão esquerda=	
Resultado	R= (D/TC) x 100=	
Interpretação: (Canhoto: $R < -40$) (Ambidestro: $-40 \geq R \leq 40$) (Destro: $R > +40$)		

Anexo D

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO BRASIL – ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – 2008)

Posse de itens

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte de geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe da família

Analfabeto / primário incompleto	Analfabeto / até 3ª série Fundamental	0
Primário completo / ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo / colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo/ superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

Soma de pontos: _____ Classe: _____

Cortes do critério Brasil

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

Anexo E

Escala de Avaliação Global de Funcionamento (AGF)

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional como fazendo parte de um continuum hipotético de saúde-doença mentais. Não incluir a deficiência do funcionamento devido a limitações físicas (ou ambientais).

100 91	Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas vitais jamais fora de controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas. Não apresenta sintomas.
90 81	Assintomático Sintomas ausentes ou mínimos (p.ex., leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, socialmente eficiente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas ou preocupações cotidianas (p.ex., uma discussão ocasional com membros da família).
80 71	Se estão presentes, os sintomas são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais (p. ex., dificuldade para concentrar-se após discussão em família); não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., apresenta declínio temporário na escola).
70 61	Alguns sintomas leves (p. ex., humor depressivo e insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., faltas injustificadas à escola ocasionalmente, ou furto dentro de casa), mas geralmente funcionando muito bem; possui alguns relacionamentos interpessoais significativos.
60 51	Sintomas moderados (p. ex., afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).
50 41	Sintomas sérios (p. ex., ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) OU qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., nenhum amigo, incapaz manter um emprego).
40 31	Algum prejuízo no teste de realidade ou na comunicação (p. ex., fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) OU prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor (p. ex., homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; criança freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora em casa e está indo mal na escola).
30 21	Comportamento consideravelmente influenciado por delírios ou alucinações OU sério prejuízo na comunicação ou julgamento (p. ex., ocasionalmente incoerente, age de forma amplamente imprópria, preocupação suicida) OU incapacidade de funcionar na maioria das áreas (p. ex., permanece na cama o dia inteiro; sem emprego, casa ou amigos).
20 11	Algum perigo de ferir a si mesmo ou a outros (p. ex., tentativas sem clara intenção de morte; freqüentemente violento; excitação maníaca) OU ocasionalmente não consegue manter o mínimo de higiene pessoal (p. ex., suja-se de fezes) OU amplo prejuízo na comunicação (p. ex., ampla incoerência ou mutismo).
10 1	Perigo persistente de ferir gravemente a si mesmo ou a outros (p. ex., violência recorrente) OU inabilidade persistente de manter uma higiene pessoal mínima OU sério ato suicida com claro intento de morte.
0	Informações inadequadas.

Anexo F

Aprovação Comitê Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de
Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 16 de agosto de 2013

Ofício nº 2994/2013
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“ESTUDO DO PERFIL NEUROQUÍMICO E DA CONECTIVIDADE DO ENCÉFALO NOS ESTADOS DEPRESSIVOS PÓS PARTO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 371ª Reunião Ordinária realizada em 12/08/2013, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 10033/2013.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^a. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
CARLOS EDUARDO ROSA
PROF.DR. ANTONIO CARLOS DOS SANTOS
Depto. de Clínica Médica – Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SPComitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP n 5440
(16) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br