**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL**

LÚCIA HELENA MORAES VILELA

**Relação da depressão com os eixos hipotálamo-
hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o
estresse precoce**

Ribeirão Preto

2014

LÚCIA HELENA MORAES VILELA

**Relação da depressão com os eixos hipotálamo-
hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o
estresse precoce**

(Versão corrigida)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da FMRP-USP, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena

Ribeirão Preto

2014

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto / USP

Vilela, Lúcia Helena Moraes

Relação da depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o estresse precoce. Ribeirão Preto, 2014.

205 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: Mario Francisco P. Juruena.

1. Depressão. 2. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.
3. Eixo hipotálamo-Hipófise-Tireóide. 4. Estresse Precoces.
5. Lipidograma.

Lúcia Helena Moraes Vilela

Título: Relação da depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o estresse precoce

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental da FMRP-USP, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Saúde Mental

Aprovada em:

Banca examinadora

Orientador: Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena
(Orientador - Ribeirão Preto)

DEDICATÓRIA

À minha mãe que sempre acompanhou todas as minhas conquistas, minha grande alegria seria a sua presença agora, há perdas que jamais trarão reparos!

Você sempre será a minha estrela (Dalva)!

(in memoriam)

Deixo abaixo uma pequena parte
do grande vazio que você deixou...

AGRADECIMENTOS

Agradeço humildemente aos pacientes e voluntários que muito ajudaram com sua participação nesse estudo. Gesto solidário, de cidadania, um bem para o mundo científico, mas sobretudo um bem àquele que pode ser beneficiado, o portador de sofrimento mental.

Agradeço ao orientador pela oportunidade.

Agradeço aos funcionários dos setores de hormônios e bioquímica do HC-UFU, bem como aos funcionários da coleta de exames fora da UFU por seu trabalho árduo e metódico.

Agradeço aos funcionários da coordenação do ambulatório central, dos guichês de entrada do ambulatório e laboratório do HC-UFU e do setor de liberação de exames fora da UFU, além dos funcionários do setor de estatística por serem facilitadores de minhas solicitações.

Agradeço ao estatístico Prof. Dr. Marcelo Tavares da faculdade de matemática da UFU pelas orientações no processo de análise estatística.

Há pessoas que não atuaram diretamente na confecção dessa obra, mas indiretamente fizeram uma enorme diferença para que eu pudesse concluí-la, por isso:

Agradeço às pessoas queridas que me ajudaram nos meus piores momentos. Muitas vezes as pessoas não percebem o efeito que nos causam e como esse efeito nos serve de alavanca e nos ajuda a reencontrar o que temos de melhor e nos dá força para prosseguir.

Agradeço às minhas filhas queridas por existirem e me impulsionarem para as conquistas. Queridas filhas, sempre me erguerei por vocês!

EPÍGRAFE

Jamais viverei num lugar onde os cidadãos suportam a desigualdade de direitos perante a lei
e onde as ideias e o ensino dependem de controle do Estado

Albert Einstein

RESUMO

Vilela, LHM. Relação da depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o estresse precoce. Tese (doutorado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2014. 205f.

Introdução: Alterações nos eixos Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e Hipotálamo-Hipófise-Tireóide (HHT) estão associados a depressão. **Objetivo:** Avaliar a associação entre depressão e alterações nos eixos HHA, HHT e o estresse precoce (EP) em deprimidos. **Metodologia:** Foram avaliados 52 deprimidos e 52 voluntários com idade entre 18 e 45 anos. O diagnóstico de depressão foi baseado no DSM-IV e MINI. A gravidade da depressão foi avaliada pela HAM-D-17 e pelo IDB. Foram aplicados o CTQ buscando avaliar eventos estressantes na infância, além de questionário sócio-demográfico e clínico. Voluntários foram pareados segundo sexo, idade, IMC e submetidos aos mesmos questionários. Foram realizadas dosagem de TSH, T4 livre, anticorpos anti TPO e ATG, Cortisol plasmático, ACTH, DHEA-s, lipidograma, glicemia de jejum e cortisol salivar em 05 tempos. **Resultados:** Todos os deprimidos apresentaram história de EP. Houve concentrações maiores de TSH, anti TPO, anti TG, cortisol plasmático e salivar, ACTH, colesterol total, LDL, VLDL, triglicérides, AUC 8-23 e AUC0-30-60, além de concentrações menores de DHEA-s e HDL em casos do que controles, considerando a primeira e segunda coleta de dados e conforme a amostra estudada. Houve correlações entre as variáveis estudadas. **Conclusão:** O EP foi um dos fatores de risco para depressão. Achados desse estudo confirmam a literatura quando se compara deprimidos com controles e se relaciona depressão com os eixos HHT, HHA e o EP. Esse foi o primeiro estudo em que se comparou todas as variáveis supracitadas em pessoas CEP e SEP, gerando resultados positivos, além de revelar diferenças de gênero conforme o resultado.

Palavras-chave: Depressão. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide. Estresse Precoce. Cortisol. Lipidograma.

ABSTRACT

Vilela, LHM. Relationship of depression with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-thyroid axis and early stress. Tese (doutorado). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2014. 205f.

Introduction: Changes in the axis hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) are associated with depression. **Objective:** Evaluating the association among depression and changes in the HPA, HPT axes and early stress (ES) in depressed. **Methodology:** A total of 52 depressed and 52 volunteers aged between 18 and 45 years were evaluated. Depression diagnosis was based on DSM-IV and MINI. The severity of depression was assessed by HAM-D-17 and BDI. The CTQ were applied for assessing stressful events in childhood, as well as socio-demographic and clinical questionnaire. Volunteers were paired by gender, age, BMI, and underwent the same questionnaires. TSH measurement was performed, free T4, anti TPO and ATG antibodies, plasma cortisol, ACTH, DHEA-s, lipid profile, fasting glucose and salivary cortisol in 05 times. **Results:** All depressed had history of ES. There were higher concentrations of TSH, anti TPO, anti TG, plasma and salivary cortisol, ACTH, total cholesterol, LDL, VLDL, triglycerides, AUC 8-23 and AUC0-30-60 and lower concentrations of DHEA-s and HDL in cases than controls, taking into account the first and second data collection and according to the studied sample. There were correlations between variables. **Conclusion:** The EP was one of the risk factors for depression. Findings of this study confirm the literature when compared depressed with controls and associated depression with HPT, HPA axes and EP. This was the first study in which we compared all the above variables in people WES and WOES, generating positive results and revealed gender differences according to result.

Keywords: Depression. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Early stress. Cortisol. Lipid profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Interação entre estresse precoce e depressão	34
Figura 2 - Fórmula para o cálculo da área sob a curva	50
Figura 3 - Comparação de deprimidos e controles quanto aos subtipos de estresse precoce expressa em média das pontuações.....	54
Figura 4 - Comparação das concentrações séricas de HDL em mulheres deprimidas e controles	76
Figura 5 - Comparação das concentrações séricas de LDL em homens deprimidos e controles	76
Figura 6 - Comparação das concentrações de cortisol salivar 30 minutos após acordar em deprimidos e controles	92
Figura 7 - Comparação das concentrações de cortisol salivar 60 minutos após acordar em deprimidos e controles	92
Figura 8 - Comparação das concentrações plasmáticas de ACTH em pessoas SEP e CEP.....	93
Figura 9 - Comparação das concentrações de cortisol salivar as 23h em deprimidos que realizaram a 1ª e 2ª coleta de dados	104
Figura 10 - Comparação das concentrações séricas de Colesterol total em mulheres deprimidas da 1ª coleta de dados com mulheres deprimidas da 2ª coleta de dados	105
Figura 11 - Comparação das concentrações séricas de VLDL na amostra de deprimidos da 1ª coleta de dados com deprimidos da 2ª coleta de dados.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de maus-tratos e porcentagem de inscrições	31
Tabela 2 - Pontuação e Classificação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) ...	45
Tabela 3 - Pontuação e Classificação da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D-17)	46
Tabela 4 - Pontuação e Classificação do Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ - QUESI)	47
Tabela 5 - Categoria da intensidade de correlação para os valores de r	50
Tabela 6 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de deprimidos com controles saudáveis	53
Tabela 7 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de mulheres deprimidas com controles saudáveis	56
Tabela 8 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de homens deprimidos com controles saudáveis	57
Tabela 9 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de pessoas CEP e SEP	59
Tabela 10 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de mulheres CEP e SEP	61
Tabela 11 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de homens CEP e SEP	63
Tabela 12 - Comparação dos subtipos de estresse precoce para cada amostra estudada.....	64
Tabela 13 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral	66
Tabela 14 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres	67
Tabela 15 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com homens	68
Tabela 16 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra CEP e SEP	69

Tabela 17 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres CEP e SEP	70
Tabela 18 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de homens CEP e SEP	71
Tabela 19 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e subtipos de estresse precoce na amostra geral de deprimidos	72
Tabela 20 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e subtipos de estresse precoce na amostra de mulheres deprimidas	72
Tabela 21 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão com lipidograma na amostra de homens deprimidos	73
Tabela 22 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e glicemia na amostra de pessoas SEP	73
Tabela 23 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e glicemia na amostra de mulheres SEP	73
Tabela 24 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce, e hormônio do eixo HHT na amostra de pessoas CEP	74
Tabela 25 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e DHEA-s na amostra de mulheres CEP	74
Tabela 26 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e bioquímica na amostra de homens CEP	74
Tabela 27 - Comparação das concentrações séricas de TSH presente nas amostras geral, EP e com mulheres	78
Tabela 28 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos anti TPO presentes nas amostras geral e somente com mulheres	78
Tabela 29 - Comparação das concentrações séricas de Cortisol plasmático presente nas amostras geral e somente com mulheres	78
Tabela 30 - Comparação das concentrações séricas de DHEA-s presente nas amostras geral e somente com mulheres	79
Tabela 31 - Comparação das concentrações séricas de Colesterol total presente nas amostras somente com homens	79
Tabela 32 - Comparação das concentrações séricas de VLDL presente nas amostras somente com homens	79
Tabela 33 - Comparação das concentrações séricas de Triglicérides presente nas amostras somente com homens e amostra EP	80

Tabela 34 - Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas.....	81
Tabela 35 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral da segunda coleta de dados.....	85
Tabela 36 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres da segunda coleta de dados	86
Tabela 37 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra CEP e SEP da segunda coleta de dados	87
Tabela 38 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres CEP e SEP da segunda coleta de dados	88
Tabela 39 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce e hormônios na amostra geral de deprimidos da segunda coleta de dados.....	89
Tabela 40 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce e hormônios na amostra de mulheres deprimidas	90
Tabela 41 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, cortisol plasmático e DHEA-s na amostra de pessoas CEP	90
Tabela 42 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce, hormônios e anticorpo na amostra de mulheres CEP	91
Tabela 43 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos anti TPO presentes na amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles da segunda coleta de dados.....	94
Tabela 44 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos antiTG nas amostras somente com mulheres	94
Tabela 45 - Comparação das concentrações de Cortisol plasmático presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles	95
Tabela 46 - Comparação das concentrações séricas de DHEA-s presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles	95
Tabela 47 - Comparação das concentrações de Cortisol salivar as 8h presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles.....	95
Tabela 48 - Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas.....	96

Tabela 49 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral de deprimidos da primeira e da segunda coleta de dados	98
Tabela 50 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e da segunda coleta de dados.....	99
Tabela 51 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados	100
Tabela 52 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres deprimidas SEP da primeira e da segunda coleta de dados	101
Tabela 53 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de deprimidos CEP da primeira e da segunda coleta de dados.....	102
Tabela 54 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres deprimidas CEP da primeira e da segunda coleta de dados	103
Tabela 55: Comparação das concentrações séricas de DHEA-s nas amostras somente com mulheres e CEP	108
Tabela 56: Comparação das concentrações de cortisol salivar coletado as 8h nas amostras geral CEP e somente com mulheres	108
Tabela 57: Comparação das concentrações de cortisol salivar 30 minutos após acordar na amostra geral e somente com mulheres	108
Tabela 58: Comparação das concentrações de cortisol salivar 60 minutos após acordar na amostra geral e somente com mulheres	109
Tabela 59: Comparação das concentrações séricas de HDL nas amostras somente com mulheres	109
Tabela 60: Comparação das concentrações séricas de triglicérides nas amostras de deprimidos SEP e na amostra de mulheres deprimidas SEP.....	109
Tabela 61: Comparação das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC 8-23 nas amostras geral e somente com mulheres da 2ª coleta de dados e pareamento	110
Tabela 62: Comparação das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC0-3-30-60 na amostra geral da segunda coleta de dados e nas amostras geral e somente com mulheres no pareamento	110
Tabela 63: Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas.....	111

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AE	Abuso Emocional
ADT	Antidepressivo Tricíclico
AF	Abuso Físico
anti-TG	anticorpos antitireoglobulina
anti-TPO	anticorpos antiperoxidase
APA	Associação Psiquiátrica Americana
AS	Abuso Sexual
AUC	Área Sob a Curva
BDI	Inventário de Depressão de Beck
C	Controles
CAR	Resposta do cortisol ao acordar
CEP	Com estresse precoce
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
cm	centímetro
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
CS	Cortisol Salivar
CSA	Cortisol Salivar ao acordar
CS8	Cortisol Salivar as 8h
CS23	Cortisol Salivar as 23h
CS30	Cortisol Salivar 30 minutos após acordar
CS60	Cortisol Salivar 60 minutos após acordar
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
CV	Coeficiente de variação
D	Deprimidos
d	dia
DAIF	Doença Auto Imune na Família
DHEA-s	Desidroepiandrosterona sulfato
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª. Edição
EA	Erro analítico
EC	Estado Civil
ECA-NIMH	Estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra Acético
EP	Estresse Precoce
epm	Erro padrão da média
ES	Erro sistemático
ET	Erro total
ETa	Erro total analítico
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
h	hora
HAM-D-17	Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton de 17 itens
HCU	Hospital de Clínicas de Uberlândia
HC-UFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade

HFD	História Familiar de Depressão
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HHT	Hipotálamo-Hipófise-Tireóide
HLOS	Tempo de Permanência Hospitalar
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDB	Inventário de depressão de Beck
IMC	Índice de Massa Corporal
IU/ml	Unidades Internacionais por mililitro
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de serotonina
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
LDL	lipoproteína de baixa densidade
μIU/ml	micro unidades internacionais por mililitro
m	medidas individuais
mcg/dl	milicentigramas por decilitro
mg/dl	miligrama por decilitro
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
mmHg	Milímetros de mercúrio
NCS	Pesquisa Nacional de Co-morbidade
NE	Negligência Emocional
NF	Negligência Física
ng/dL	nanograma por decilitro
nmol/L	nanomol por litro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPCS	Pesquisa de Morbidade Psiquiátrica na Grã-Bretanha
pg/ml	picograma por mililitro
QSM	Quantidade de Salários Mínimos
CTQ-QUEST	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i> - Questionário Sobre Traumas na Infância
RC	Ritmo circadiano
RG	Receptores de Glicocorticóides
RM	Receptores de Mineralocorticóides
SEP	Sem Estresse Precoce
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
t	tempo de intervalo entre as medidas
T3	Triiodotironina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPP	Teste de Estresse Psicológico Padronizado
T4L	Tetraiodotironina ou tiroxina livre
TSH	Hormônio Estimulador da Tireóide
TS	Tentativa de Suicídio
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
USP	Universidade de São Paulo
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

LISTA DE SÍMBOLOS

d.f.	Graus de liberdade
n	Número de sujeitos na amostra
p	Nível de significância estatística
r	Coeficiente de correlação de Pearson
ρ	Coeficiente de correlação de Spearman
®	Marca registrada
t	Teste t de student
U	Teste de Mann Whitney
χ^2	Chi-square

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	38
2.1 Geral.....	38
2.2 Específicos	38
3 SUJEITOS E MÉTODOS	40
3.1 Contexto do Estudo.....	40
3.2 Amostra	41
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	42
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	42
3.3 Delineamento do Estudo	43
3.4 Avaliação Psicométrica	44
3.4.1 Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica.....	44
3.4.1.1 M.I.N.I. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (<i>Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI</i>) (Sheehan et al., 1998)	44
3.4.1.2 Inventário de Depressão de Beck (<i>Beck Depression Inventory - BDI</i>) (Beck et al., 1961)	45
3.4.1.3 Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (<i>Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D</i>) (Hamilton, 1960).....	45
3.4.1.4 Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI) (<i>Childhood Trauma Questionnaire - CTQ</i>) (Bernstein et al., 2003)	46
3.5 Avaliação Laboratorial	48
3.6 Equipamentos Utilizados	49
3.7 Análise Estatística	49
4 RESULTADOS.....	52
4.1 Resultados da avaliação clínica da primeira coleta de dados	52
4.1.1 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral.....	52
4.1.2 Características sócio-demográficas e clínicas das subamostras.....	55
4.1.2.1 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente com mulheres.....	55
4.1.2.2 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente com homens.....	57
4.1.2.3 Características sócio-demográficas e clínicas das amostras com estresse precoce (CEP) e sem estresse precoce (SEP)	58
4.1.2.4 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente mulheres CEP e SEP	60

4.1.2.5 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente homens CEP e SEP	62
4.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra...	65
4.3 Correlação entre Escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA e HHT, anticorpos e bioquímica	72
4.4 Dados laboratoriais: resultados positivos	75
4.4.1 Amostra geral	75
4.4.2 Amostra somente com mulheres	75
4.4.3 Amostra somente com homens	76
4.4.4 Amostra CEP e SEP.....	77
4.4.5 Amostra somente mulheres CEP e SEP	77
4.4.6 Amostra somente homens CEP e SEP	77
4.5 Poder do teste	80
4.6 Segunda coleta de dados.....	82
4.6.1 Avaliação Clínica.....	82
4.6.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra	83
4.7 Correlação entre Escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA e HHT e anticorpo	89
4.8 Dados laboratoriais: resultados positivos	91
4.8.1 Amostra geral	91
4.8.2 Amostra somente com mulheres	93
4.8.3 Amostra CEP e SEP.....	93
4.8.4 Amostra somente mulheres CEP e SEP	94
4.9 Poder do teste	96
4.10 Pareamento - comparação dos dados da primeira coleta de dados com os da segunda coleta da amostra de deprimidos.....	96
4.10.1 Avaliação Clínica.....	96
4.10.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra	97
4.11 Dados laboratoriais: resultados positivos	104
4.11.1 Amostra geral da primeira e segunda coleta de dados	104
4.11.2 Amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e segunda coleta de dados.....	105
4.11.3 Amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados.....	106
4.11.4 Amostra de mulheres deprimidas SEP da primeira e segunda coleta de dados.....	106
4.11.5 Amostra de deprimidos CEP da primeira e segunda coleta de dados.....	107
4.11.6 Amostra de mulheres deprimidas CEP da primeira e segunda coleta de dados.....	107
4.12 Poder do teste	111

5 DISCUSSÃO	113
5.1 Dados demográficos.....	113
5.2 Estresse Precoce	114
5.3 Eixo HHT	116
5.4 Eixo HHA.....	117
5.5 DHEA-s	121
5.6 Lipidograma e glicemia.....	123
5.7 Interrelação entre hormônios, Anticorpos, lipidograma, glicemia e estresse precoce.....	124
5.8 Diferença entre gêneros	126
5.9 Limitações	126
 6 CONCLUSÕES	 128
 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 130
 8 APÊNDICE.....	 150
APÊNDICE A - Questionário Sócio-demográfico e clínico	150
APÊNDICE B - "Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos através de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas".	152
 9 ANEXOS	 192
ANEXO A - Transtornos do humor (afetivos) em suas formas depressivas (critérios diagnósticos do DSM-IV):	192
ANEXO B - Entrevista Estruturada para o DSM-IV e CID-10.....	193
ANEXO C - Inventário de Depressão de Beck	194
ANEXO D - Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) – 17 itens:	197
ANEXO E - Childhood Trauma Questionnaire - Questionário Sobre Traumas Na Infância (CTQ - QUESI).....	201
ANEXO F - Termo de Consentimento Esclarecido.....	202
ANEXO G - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	203
ANEXO H - Dados relacionados às variáveis estudadas	204

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de humor em suas formas depressivas é uma doença caracterizada por uma ampla gama de sintomas como: o humor deprimido, a perda de interesse ou de prazer, de energia reduzida, levando a uma fadigabilidade aumentada e atividade diminuída. Também o cansaço marcante após esforços leves é comum. Acrescenta-se, ainda, que a concentração e atenção reduzidas e o pessimismo com o futuro e as ideias ou atos autolesivos ou suicidas são comuns (Organização Mundial da Saúde - OMS, 1993; Associação Psiquiátrica Americana - APA, 1995). Além destes sintomas, o quadro é geralmente acompanhado de alterações orgânicas como os transtornos de sono, do apetite e da função sexual, da perda ou ganho de peso e do retardo ou agitação psicomotora. Também é frequente a ocorrência de outros sintomas físicos como a constipação, a indigestão e a boca seca. Podem estar presentes ainda, palpitações, tremores, sudorese, dificuldade de concentração, urgência miccional, dificuldade respiratória e dor (Guimarães, 1997).

Ainda, conforme Guimarães (1997), os transtornos do humor se constituem em um importante problema de saúde pública. Calcula-se que, em um determinado momento da vida das pessoas, 13% a 20% delas apresentam algum sintoma depressivo e 2% a 3% encontram-se hospitalizadas ou com as atividades diárias seriamente prejudicadas.

Lima (1999), avaliando a depressão através da literatura, utilizando dados do estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (ECA-NIMH), da Pesquisa Nacional de Co-morbidade (NCS), da pesquisa de Morbidade Psiquiátrica na Grã-Bretanha (OPCS), do Estudo Brasileiro Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica e outras pesquisas conduzidas no Brasil em atenção primária, refere que, independentemente do instrumento diagnóstico utilizado, do local onde foi realizada a pesquisa e do período de acompanhamento dos pacientes, a frequência de transtornos depressivos é alta. Em uma cidade da Suécia a frequência anual de depressão foi de 0,43% em homens e 0,76% em mulheres, sendo que no estudo ECA chegou a 1,59% em pessoas com **depressão maior**¹. No estudo multicêntrico brasileiro a prevalência de transtornos depressivos estimada a partir de uma subamostra foi de 10,2% em Porto Alegre. Quanto aos

¹ Ou Transtorno depressivo maior, que é subdividido em episódio único ou recorrente (vide anexo B).

fatores de risco, a depressão é mais comum entre mulheres, pessoas divorciadas ou separadas, vivendo sozinhas, com baixos níveis de escolaridade e renda, desempregadas e morando em zona urbana. Os deprimidos estão mais sujeitos a consultarem médicos e serem internados. Também nesse trabalho, o autor relacionou o custo e a eficácia dos tratamentos para depressão com o alto custo individual e social associado à enfermidade. O custo total dos transtornos depressivos para o Reino Unido foi estimado em torno de 222 milhões de libras para o tratamento farmacológico e o impacto social da depressão inclui tanto a incapacidade individual como o fardo familiar associado à doença.

No organismo humano há produção de inúmeros hormônios. Para a liberação de alguns deles, faz-se necessário um fluxo de informação do sistema nervoso central através do hipotálamo para a hipófise e, em seguida, para as glândulas periféricas. Nelas, o hormônio liberado produzirá ações no organismo e, também, poderá inibir, por retroalimentação, o estímulo para liberação dos hormônios reguladores hipotalâmicos. Em um dos eixos neuroendócrinos, o Hipotálamo-Hipófise-Tireóide (HHT), o hormônio liberador de tireotropina (TRH) secretado no hipotálamo, estimula a síntese e liberação de tireotropina ou hormônio estimulador da tireóide (TSH) que, por sua vez, estimula a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos tetraiodotironina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireóide (Baxter, 1984). Sabe-se que o estado de funcionamento da glândula tireóide está relacionado com transtornos psiquiátricos, dentre eles a depressão. O hipotireoidismo primário, resultado da inadequada produção de hormônio tireoidiano ou falência tireóidea, pode estar associado ou ser confundido com a depressão e vice-versa (Gold et al., 1981; Geffken et al., 1998; Hendrick et al., 1998).

Pacientes portadores de hipotireoidismo podem apresentar sintomas tais como fraqueza, letargia, fadiga, ganho de peso, diminuição da memória, artralgias, parestesias, constipação, câibras, conforme referido por Larsen (1984). Esses sintomas são semelhantes a alguns da depressão.

Segundo Geffken et al. (1998), o hipotireoidismo é mais comum em mulheres do que em homens, numa razão de 4:1, podendo chegar a 10:1. Esses autores salientaram ainda que, segundo alguns estudos que avaliaram pacientes que apresentavam **mixedema**², a depressão esteve presente em até 40% desses casos.

² Edema não depressível que ocorre no hipotireoidismo grave pelo acúmulo de uma substância hidrófila mucopolissacarídea nos tecidos subcutâneos. (Geffken, et al., 1998).

Hendrick et al. (1998) referem que a prevalência de **hipotireoidismo clínico**³, na população geral, é de aproximadamente 2% em mulheres e menor que 0,1% em homens, enquanto a ocorrência de **hipotireoidismo subclínico**⁴ é de 7,5% em mulheres, podendo chegar a aproximadamente 16% nas idosas e, em homens, ocorre em torno de 3%. Em pacientes portadores de **depressão maior**⁵ com **anticorpos antitireoidianos**⁶ positivos, tanto anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) quanto antitireoglobulina (anti-TG), a prevalência varia de 8% a 9%, similar à prevalência da população geral que ocorre entre 5% a 10%. Porém, segundo Hendrick (1998), em um estudo com 45 pacientes deprimidos hospitalizados, a prevalência desses anticorpos chegou a 20%. Nesse estudo havia mais mulheres do que homens e a presença dos anticorpos antitireoidianos foi de 3 a 5 vezes maior em mulheres do que em homens.

Bjoro et al. (2000) realizaram um estudo com habitantes de uma cidade da Noruega, com idade igual ou superior a 20 anos, em que avaliaram a prevalência de doença tireoidiana. O hipotireoidismo conhecido anteriormente ao estudo estava presente em 4,8% das mulheres e 0,9% dos homens, entre outras doenças da tireóide. Os anticorpos antiperoxidase alcançaram 13,9% das mulheres e 2,8% dos homens. Ao avaliarem a função tireoidiana dos casos sem doença tireoidiana conhecida, os autores chegaram à conclusão de que havia uma alta prevalência de disfunção tireoidiana não diagnosticada naquela população, variando de 0,37% a 3,7% em homens e de 0,9% a 5,1% em mulheres.

Munoz-Cruzado et al. (2000) realizaram um estudo para determinar a prevalência de alterações tireoidianas em deprimidos e tiveram como resultado uma baixa prevalência de disfunção tireoidiana. Concluíram que não se justificava a investigação rotineira da função da glândula tireóide. Em estudo retrospectivo de Gloger et al. (1997), a avaliação rotineira da função tireoideana em pacientes com transtorno depressivo maior, resultou em elevada frequência dessas alterações em pacientes deprimidos, porém sem significância estatística. Entretanto, quando se trata de depressão resistente a tratamento, essa investigação se faz necessária já

³ É identificado laboratorialmente pela elevação das concentrações séricas de TSH com redução das concentrações séricas de T4 livre. (Geffken, et al., 1998).

⁴ É identificado laboratorialmente por concentrações normais de hormônios da tireóide com aumento das concentrações basais do TSH. (Geffken, et al., 1998).

⁵ Classificação de um dos tipos de depressão. (Vide anexo B).

⁶ São anticorpos que se ligam a diversos antígenos do tecido tireoidiano e estão presentes, frequentemente, na tireoidite autoimune. (Hendrick, et al., 1998).

que o hipotireoidismo pode contribuir com esta condição. Hendrick et al. (1998) referem que, em um estudo com 93 pacientes deprimidos, 22% daqueles com depressão refratária (resistente a tratamento) apresentavam evidência de hipotireoidismo clínico ou subclínico, em contraste com 2% dos pacientes não resistentes a tratamento.

A relação da função tireoidiana e a depressão tem também implicação terapêutica, embora existam controvérsias, segundo Jackson (1996), pacientes deprimidos com hipotireoidismo franco, deveriam ser tratados com **tireoxina (T4)**⁷ para reverter a depressão, enquanto que pacientes com hipotireoidismo subclínico e **tireoidite autoimune**⁸ deveriam ser tratados com **triiodotireonina (T3)**⁹ se fossem resistentes a **antidepressivos tricíclicos**¹⁰ ou mesmo aos **inibidores da recaptação de serotonina**¹¹. Segundo Jackson (1998), a T3 acelera a ação dos antidepressivos tricíclicos porque atravessa mais facilmente a barreira hematoencefálica; a depressão pode inibir a conversão da T4 em T3 no cérebro; a T3 age mais rápido do que a T4. Quando está presente o hipotireoidismo clínico, a T4, com sua meia vida mais longa tem um efeito mais persistente. Joffe (1990) e Rack & Makela (2000), estudaram pacientes deprimidos e concluíram que a terapia com T3 traz uma melhora maior e mais rápida em paciente deprimido com hipotireoidismo ou deprimidos resistentes ao tratamento com antidepressivos tricíclicos, respectivamente.

Em um estudo com 75 pacientes, Joffe & Marriott (2000), correlacionaram as concentrações basais de hormônio tireoidiano (T3, T4, tireotropina) com o curso da depressão. Referem que o tempo para a recorrência de **transtorno depressivo maior**¹² foi inversamente relacionado às concentrações de T3, sendo ele usado para aumentar a resposta antidepressiva.

Uma das hipóteses sobre a existência da depressão refere-se à deficiência de uma ou outra monoamina biogênica como a serotonina (Stahl, 1997; Green et al., 1999).

⁷ É um dos hormônios secretados pela glândula tireóide cuja função é regular o metabolismo dos tecidos. (Hendrick, et al., 1998).

⁸ Doença autoimune da tireóide, marcada pela presença de anticorpos antitireoidianos. (Hendrick, et al., 1998).

⁹ É um dos hormônios secretados em pequenas quantidades pela glândula tireóide cuja função é regular o metabolismo dos tecidos. (Hendrick, et al., 1998).

¹⁰ Medicamento que apresenta ação antidepressiva pelo bloqueio da bomba de recaptação de serotonina e noradrenalina. (Stahl, 1997).

¹¹ Medicamento que apresenta ação antidepressiva pela inibição seletiva da recaptação de serotonina. (Stahl, 1997).

¹² Presença de um único episódio depressivo maior (vide anexo B).

Weissel (1999), em um artigo de revisão sobre a administração de hormônio tireoidiano na terapia dos transtornos psiquiátricos, principalmente da depressão, refere que o hormônio tireoidiano aumenta o conteúdo cerebral de serotonina. Assim, defende o uso desses hormônios como monoterapia de T3 em deprimidos; adição inicial de T3 para acelerar a resposta ao tratamento com antidepressivos tricíclicos (ADT); adição de T3 para melhorar a resposta ao ADT em pacientes deprimidos resistentes; uso de altas doses de T4 nos pacientes portadores de transtorno bipolar sendo cicladores rápidos.

Em um estudo realizado em Nord-Trondelag, Noruega, com uso de análise multivariada não se demonstrou associação das alterações relacionadas à tireóide com a depressão (Engum et al., 2002).

Abulseoud et al. (2007) realizaram um estudo retrospectivo avaliando prontuário de pacientes que foram hospitalizados em um Instituto Neuropsiquiátrico. Foram identificados 200 prontuários nos quais constava o diagnóstico de depressão unipolar ou bipolar. Após critérios de exclusão, restaram para a avaliação aqueles prontuários de pacientes que receberam alta após melhora importante e que apresentavam teste de função tireoidiana no momento da admissão, restando um grupo de 50 pacientes sendo 18 do sexo masculino e 32 do sexo feminino. Outras informações obtidas foram idade, sexo, diagnóstico de alta, tempo de permanência hospitalar (HLOS), dentre outros. Observou-se que não havia diferença significativa por gênero, exceto que o HLOS foi mais curto para homens, havendo uma relação inversa entre o índice de T4 livre e HLOS.

Guimarães et al. (2009) estudaram 1298 mulheres brasileiras na meia idade e constataram uma associação estatisticamente significativa entre concentrações de TSH > 10 mUI/ml e a presença de sintomas depressivos. Uma forte associação foi encontrada entre hipotireoidismo clínico e depressão, mas não em hipotireoidismo subclínico.

Williams et al. (2009) realizaram um estudo prospectivo do tipo Coorte com 2269 homens de meia idade. Encontrou-se associação positiva entre concentrações mais altas de T4 e risco aumentado de depressão. Realizaram uma revisão sistemática da literatura e identificaram seis estudos, com os quais incluíram o estudo atual em uma metanálise. Alguns estudos evidenciaram associação de índice de T4 e depressão, outros não ou a associação ocorreu com anticorpos antiperoxidase, dentre outros achados.

Assim como o eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide (HHT) outro sistema endócrino associado ao funcionamento neuropsiquiátrico é o eixo Hipotálamo- Hipófise-Adrenal (HHA). Descrevendo de forma simplificada, o hipotálamo libera o Hormônio liberador da Corticotrofina (CRH) que é transportado para a hipófise anterior onde estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este é liberado e transportado para a glândula adrenal. Nela há produção e liberação do glicocorticóide cortisol. O cortisol interage com seus receptores no eixo HHA, sendo responsável por feedback negativo nesse eixo, inibindo o CRH e ACTH para manter a homeostase do organismo e da resposta deste frente ao estresse. Além disso os glicocorticóides regulam a atividade do eixo HHA. Estudos realizados mostram que, em deprimidos, o eixo HHA pode estar alterado, apresentando sua atividade aumentada ou diminuída, ou seja, o eixo pode estar em hiperatividade ou hipoatividade, resultando em concentrações basais dos hormônios desse eixo aumentadas ou diminuídas respectivamente. Sua atividade também pode estar desregulada, sendo que essa alteração pode se dar devido a concentrações aumentadas de um dos hormônios em diferentes horários do dia e inalterada ou diminuída em outros. Além do mais, um dos hormônios pode estar com suas concentrações alteradas, enquanto outros não, mostrando uma desregulação do mecanismo de feedback (Baxter, 1984; Liddle, 1984).

O Cortisol é o hormônio principal da resposta ao estresse e alterações na sua homeostase podem levar a transtornos neuropsiquiátricos importantes. Altas taxas de Cortisol circulante, a hipercortisolemia, podem gerar sintomas psiquiátricos como fadiga, irritabilidade, memória prejudicada, humor deprimido, libido diminuída, insônia, ansiedade, redução da concentração, choro e inquietação. Novamente sintomas semelhantes aos da depressão. Uma das explicações para a hiperatividade do eixo HHA é a reduzida inibição deste por feedback podendo levar a um aumento nas concentrações de CRH e ACTH. Em um artigo de revisão, Manica et al. (1999) referem uma série de relatos demonstrando que alterações no eixo HHA de deprimidos causa aumento nas concentrações plasmáticas de cortisol. O estresse causado pela depressão leva à hiperatividade do eixo HHA devido a um aumento na secreção do CRH pelo hipotálamo e uma hiperresponsividade do córtex adrenal pelo ACTH. Segundo Holsboer et al. (1996) a hiperatividade do eixo HHA na Depressão Maior é um dos mais consistentes achados em psiquiatria.

Pariante & Lightman (2008) em artigo de revisão apresentam dados apoiando a hipótese de que a hiperatividade do eixo HHA não é uma consequência simples ou

um epifenômeno da depressão, mas ao contrário, é um fator de risco predisponente para o desenvolvimento da depressão, podendo ser provocada por estresse precoce programando alterações moleculares (envolvendo receptores de glicocorticóides e mineralocorticóides), bem como pela suscetibilidade genética.

Em sua tese, Juruena (2007) estudou pacientes com transtorno depressivo resistente a tratamento. Dentre as avaliações, foram realizados o teste de supressão da prednisolona, um corticóide semelhante ao cortisol, com ações nos receptores de mineralocorticóides (RM) e glicocorticóides (RG), fazendo com que esse teste seja mais sensível que o de supressão da dexametasona para avaliação de deprimidos. A resposta do eixo HHA para um antagonista de RM, a espironolactona, ou a combinação de antagonista de RM com prednisolona, foram também examinadas em pacientes com depressão resistente e um grupo controle. Obteve como resultado, pacientes deprimidos resistentes com altas concentrações basais de cortisol em todos os estudos apresentados. Isto mostra, novamente, diferenças biológicas entre deprimidos resistentes e pessoas saudáveis, inclusive direcionando para a possibilidade de diferentes terapêuticas em diferentes subtipos de depressão.

Juruena et al (2006; 2009) encontraram que pacientes que não apresentavam supressão do eixo HHA após administração de dexametasona¹³, mostravam supressão pela prednisolona e que a resposta supressiva preservada para prednisolona prediz resposta a tratamento em deprimidos resistentes ao tratamento e aos respondedores. Contrariamente, a não supressão à prednisolona é preditiva de resistência grave ao tratamento, mesmo aos tratamentos mais intensivos.

O cortisol apresenta secreção pulsátil obedecendo um padrão de ritmo circadiano (RC) endógeno. O pico das concentrações de cortisol (acrofase) acontece no início da manhã, com declínio dessas concentrações ao longo do dia até atingir seus valores mais baixos (nadir) durante a primeira metade da noite, em torno de 23h a 24h. Dessa forma a atividade do eixo HHA apresenta um padrão circadiano com episódios pulsáteis de secreção de curta duração e amplitude elevada (Dallman 2000; Tsigos & Chrousos, 2002). As concentrações de cortisol podem ser medidas em diferentes fluidos como sangue, urina, saliva, líquido cérebro-espinhal. Quando mensurada na saliva apresenta vantagens por ser um método não invasivo de se obter a amostra sem o estresse da punção venosa; por não ser necessário

¹³ A não supressão de cortisol após administração exógena de dexametasona em deprimidos foi verificada pela primeira vez por Carrol et al (1968).

profissional qualificado para fazer a coleta; a coleta de saliva pode ser realizada em casa e, além disso, esse método tem uma ótima correlação com o cortisol sérico ou plasmático, podendo-se mensurar o cortisol em sua forma livre (Castro et al., 2000; Derr et al., 2006), assim a mensuração do cortisol livre na saliva constitui uma ferramenta prática para avaliar o eixo HHA.

Evidências sugerem que o despertar matinal é seguido por uma ativação do eixo HHA com elevação da secreção do ACTH e do cortisol (Spath-Schwalbe et al., 1992) sendo denominado resposta do cortisol ao acordar (CAR). Estudos detectaram elevação das concentrações do cortisol salivar, de cerca de 50-75 %, dentro de 30 minutos após o despertar pela manhã (Pruessner et al., 1997). A CAR representa uma ativação fásica do eixo HHA sendo considerada uma resposta fisiológica neuroendócrina à transição sono-vigília matinal.

Estudos mostram, também, alterações nas concentrações de ACTH. A secreção de ACTH é pulsátil e as variações da amplitude dos pulsos e não do número destes determinam o ritmo circadiano.

Para encontrar diferenças entre grupos pode ser necessário uma análise estatística mais adequada. Posener et al (2004) dosaram o cortisol e o ACTH de 15 homens deprimidos e 15 controles saudáveis a cada hora durante 24h. Analisaram os resultados utilizando dois métodos estatísticos: a análise **cosinor**¹⁴ e a análise pela **entropia aproximada**¹⁵. Os autores não encontraram diferença significativa em qualquer parâmetro derivado da análise cosinor. Quando realizaram a análise de entropia aproximada, obtiveram concentrações de cortisol aumentadas e de ACTH diminuídas em homens deprimidos comparados com controles.

Além das diferenças individuais, a resposta do eixo HHA pode ocorrer de forma diferenciada conforme o sexo. Uhart et al. (2006) procuraram determinar se haveria diferença de gênero na resposta à ativação do eixo HHA. Usaram dois métodos: um teste de estresse psicológico padronizado (TEPP) e um desafio

¹⁴Análise Cosinor: Método estatístico bastante utilizado em pesquisas para caracterizar concentrações hormonais na depressão (Halbreich et al., 1985; Pfohl et al., 1985; Posener et al., 2000). É aplicada para cada pessoa individualmente e modela as concentrações hormonais como uma função sinusoidal.

¹⁵ Análise de Entropia aproximada (ApEn): É um modelo estatístico que representa o grau de desordem ou irregularidade em uma série de medidas biológicas. Reflete o grau de coordenação e relação de retroalimentação dentro de um sistema de rede integrado. Tem fornecido novas perspectivas sobre a fisiopatologia de várias condições endócrinas. Uma desacoplagem de interações regulatórias produz aumento no ApEn. (Pincus et al., 1992; Pincus et al., 1996; Veldhuis et al., 1997).

farmacológico com a substância Naloxona, um opióide não seletivo que induz a elevação das concentrações de ACTH e cortisol. Entre os sujeitos, 53 eram homens e 27 mulheres. Eles foram submetidos ao TEPP, um teste que consistia em falar em público por cinco minutos seguido de mais cinco minutos de exercícios mentais de aritmética. Para o desafio da Naloxona, participaram 52 homens e 20 mulheres. Amostras de sangue foram retiradas após cada método e ficou evidenciado que as respostas de ACTH e cortisol foram maiores em homens do que em mulheres após aplicação do TEPP, enquanto a resposta do cortisol em mulheres submetidas ao desafio foi maior do que em homens. Quando se comparou a resposta de ACTH e cortisol em um grupo de 25 homens e 16 mulheres que realizaram ambos os testes, não se evidenciou diferença importante por gênero após realização do TEPP. Porém, a resposta do ACTH e cortisol após realização do teste do desafio foi maior em mulheres. Essas diferenças podem contribuir para a análise da diferença de gênero quanto aos riscos à saúde, inclusive em relação à depressão.

Outra associação de relevância refere-se ao sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-s). A esteroidogênese é o processo em que esteróides são transformados em outros esteróides através da ação coordenada de enzimas esteroidogênicas. O primeiro passo na síntese dos hormônios esteróides é a síntese de pregnenolona a partir do colesterol. O principal glicocorticóide humano, o cortisol, é sintetizado no córtex suprarrenal a partir da pregnenolona. Especificamente, a pregnenolona é convertida em 17-hidroxipregnenolona e, por ação enzimática, em desidroepiandrosterona (DHEA).

Entre os hormônios produzidos pelo córtex suprarrenal, os esteróides DHEA, DHEA-s e androstenediona são os mais abundantes. A DHEA é sulfatada para formar a DHEA-s e suas concentrações diminuem com a idade e pode levar a declínio na saúde (Barret-Connor & Ferrara, 1996; Kroboth et al., 2003; Feldman et al., 2001; Stewart 2010). Estudos buscam verificar se há associação entre concentrações de DHEA-s e sintomas depressivos. Morsink et al. (2007) investigaram essa associação em população de idosos com idade entre 70 e 79 anos de idade. Obtiveram que havia uma associação inversa entre concentrações de DHEA-s e sintomas de depressão. Medidas de cortisol e DHEA-s foram avaliadas e a razão cortisol/DHEA-s foram comparadas entre deprimidos e indivíduos saudáveis por Young et al. (2002). Obteve-se que os valores da relação cortisol/DHEA-s eram maiores entre deprimidos. Dessa forma, os autores concluíram que esses Índices elevados podem ser um marcador de doença depressiva.

Ao estudar deprimidos resistentes a tratamento, Markopoulou et al. (2009) compararam as concentrações de cortisol e DHEA de 28 pacientes deprimidos com 40 controles saudáveis, além de comparar a razão cortisol/DHEA. Encontraram que, tanto o cortisol, quanto a razão cortisol/DHEA estavam elevadas nos deprimidos. Kurita et al. (2013) investigaram se havia diferença nas concentrações de DHEA-s em homens e mulheres deprimidas. Ao compararem homens deprimidos com controles, obtiveram que as concentrações séricas dos deprimidos eram mais baixas que a dos controles, porém o mesmo não ocorreu entre as mulheres. Além disso, correlação positiva foi encontrada quando se comparou esse esteróide com sintomas depressivos baseados nos escores da Escala de Hamilton para depressão (HAM-D) entre homens e mulheres saudáveis, mas não em deprimidos. Wolkowitz et al. (1997), já haviam estudado deprimidos com concentrações baixas de DHEA e DHEA-s administrando DHEA em doses suficientes para atingir as concentrações existentes em pessoas saudáveis. Verificaram que houve melhora dos sintomas depressivos a medida que aumentavam as concentrações plasmáticas de DHEA e seu derivado sulfato. Esses estudos evidenciam a importância desse esteróide não apenas como precursor de hormônios sexuais, mas sua importância na fisiologia da depressão (Traish et al., 2011).

Embora estudos mostrem associação de alterações nos eixos HHT e HHA com a depressão, sabe-se que outros fatores contribuem na etiologia desse transtorno. Mello et al. (2007) revisaram a relação entre estresse, eixo HHA e depressão e concluíram que as alterações desse eixo dependem de diversos fatores, dentre eles a gravidade e tipo de depressão, o genótipo, história de trauma na infância, temperamento e, provavelmente, resiliência.

Aded et al. (2006) revisaram 100 anos de literatura a respeito de abuso sexual em crianças e adolescentes. Concluíram que houve unanimidade entre os autores sobre os malefícios à saúde mental das vítimas, além do prejuízo na adaptação e inserção sociais. Com isso, defenderam a importância do exame médico-legal e dos procedimentos policial e judiciário para o estabelecimento da verdade sobre a ocorrência do abuso sexual. Presença de abuso sexual na infância pode levar a sintomas na vida adulta como dissociação, somatização, ansiedade e depressão, segundo Briere & Runtz (1988), ao estudar mulheres universitárias. Para Ferguson & Dacey (1997), esses sintomas faziam parte das queixas de mulheres vítimas de maus tratos psicológicos na infância, exceto a somatização. Mullen et al. (1996) identificaram similaridades entre as formas de abuso na infância e os prejuízos na

fase adulta. Dessa forma, abuso sexual foi associado a problemas de ordem sexual no adulto, abuso emocional a baixa autoestima e abuso físico a separação conjugal. A vitimização violenta precoce e o Transtorno depressivo maior em mulheres foi objeto de estudo de Wise et al. (2001), eles evidenciaram relato de abuso físico ou sexual ou ambos duas vezes maior em mulheres que relataram esses abusos do que aquelas que não relataram espontaneamente. Da mesma forma, Gibb et al. (2003) estudaram abuso emocional na infância e relacionaram esse abuso a depressão no adulto, acrescenta-se a isso que Bifulco et al. (2002) realizaram estudo semelhante resultando em depressão recorrente com risco de suicídio na vida adulta. Kessler et al. (2010) defendem que adversidades na infância têm fortes associações com uma variedade de transtornos em todas as fases do curso de vida nos vários países estudados. Abuso e negligência são experiências relativamente comuns na infância, além disso, diferentes formas de maus-tratos são reconhecidos e geralmente coocorrem (Glaser, 2000). A autora faz uma exposição a respeito dos tipos de trauma e porcentagem de inscrições no Serviço de proteção a criança como se segue (vide tabela 1).

Tabela 1 - Tipos de maus-tratos e porcentagem de inscrições

Tipos de maus-tratos	Variantes dentro do tipo de maus-tratos	% de inscrições no SPC
Negligência física	Falta de provisão Falta de supervisão	40
Abuso físico	Lesão ou marcas visíveis podendo levar ou não a morte Doença fabricada ou induzida por relato falso interferindo com investigações, amostras e tratamento ou interferindo diretamente e prejudicando a criança	16
Abuso sexual	Contato com penetração oral ou genital. Contato genital ou oral-genital sem penetração	10
Negligência e abuso emocional	Indisponibilidade emocional. Hostilidade e rejeição. Interações inapropriadas. Usar a criança para satisfação das necessidades do adulto. Deixar de promover a socialização da criança.	19
Mais de uma forma de maus-tratos		15

Nota: Adaptado de Glaser 2000. SPC: Serviço de proteção a criança.

A perda de pais ou irmãos por morte, separação ou abandono podem estar associados a depressão no adulto, segundo artigo de revisão de Zavaschi et al. (2006). Além do desenvolvimento de psicopatologia no adulto, uma história de estresse precoce pode levar a um curso desfavorável do transtorno bipolar. Leverich et al. (2002) estudaram 631 pessoas comparando o curso de sua doença entre portadores de transtorno bipolar com relato de abuso físico ou sexual na infância ou adolescência com aqueles que não apresentavam essas queixas. Concluíram que os primeiros apresentavam sinais mais precoces da doença, maior número de comorbidades, maior frequência de ciclagem rápida e maiores taxas de tentativas de suicídio do que os últimos.

Sabe-se que um dos mecanismos que originam psicopatologia no adulto após estresse precoce é a alteração da atividade do eixo HHA. Para confirmar essa premissa, Weiss (1999) revisou estudos sobre abuso sexual na infância e desenvolvimento de depressão e seus efeitos no eixo HHA. Concluíram que o abuso sexual na infância é um importante estressor que pode predispor indivíduos do sexo feminino e masculino à depressão na idade adulta por meio de desregulação do eixo HHA, sendo essa tendência maior em mulheres.

Rao et al. (2008) aplicaram um teste que poderia provocar estresse em 30 adolescentes que apresentavam transtorno depressivo maior e 25 voluntários saudáveis com finalidade de avaliar a resposta do eixo HHA. Amostras de saliva foram coletadas antes e após o estressor. Ficou evidenciado que em ambos grupos a secreção de cortisol ficou aumentada após o teste, no entanto, os deprimidos apresentaram maior secreção de cortisol que os controles e em período mais prolongado. Os autores acreditam que esse resultado evidencia a influência da presença de estresse precoce e estresse crônico durante a adolescência na reatividade do eixo HHA. Heim et al. (2000) dosaram as concentrações basais de ACTH e cortisol após aplicar um estressor psicossocial em laboratório em 49 mulheres, entre elas, 12 não apresentavam história de abuso na infância ou doença psiquiátrica, 10 apresentavam depressão no momento do estudo, mas sem história de abuso na infância, 14 apresentavam depressão, mas não história de trauma precoce e 13 apresentavam tanto história de depressão quanto trauma. Aquelas com história de trauma e aquelas com história de trauma e depressão apresentaram hiperreatividade do eixo HHA, sendo que essa resposta foi maior nas deprimidas com trauma. Esses autores sugerem que o estresse precoce pode resultar em

sensibilização ou hiperatividade do fator liberador de corticotrofina (CRF) do SNC podendo gerar o desenvolvimento de depressão e ansiedade.

Como pode ser verificado no estudo de Mello et al. (2007), descrito anteriormente, deve-se considerar que o Transtorno depressivo no adulto é complexo e multidimensional. Hassel et al (2011) realizaram uma revisão para fornecer uma visão geral dos mecanismos psicológicos e neurobiológicos pelos quais as primeiras experiências negativas aumentam o risco de Transtornos do Humor. Os autores concluíram que as experiências adversas na infância, juntamente com fatores hereditários, alteram o cérebro e o comportamento (cognição, controle emocional, estilos de interação social) de crianças de tenra idade. Estas alterações provavelmente resultam em ciclos viciosos, em que redes neurais vulneráveis e estilos comportamentais inadequados resultam em consequências (baixo rendimento escolar, relacionamentos instáveis, envolvimento precoce em comportamentos de alto risco), que contribuem ainda mais para o risco de psicopatologia no adulto. Heim et al. (2008) realizaram uma revisão incluindo estudos de alterações do eixo HHA em pessoas com história de abuso na infância. Eles concluíram que a existência de estresse precoce em pessoas vulneráveis geneticamente pode desencadear um episódio depressivo, porém o indivíduo poderá ficar mais vulnerável devido depressão prévia. Soma-se a isso a possibilidade de alteração neuroendócrina, o que pode propiciar recorrência da depressão frente a outros estressores ao longo da vida. Os mesmos autores propuseram um modelo explicativo (vide figura 1), no qual demonstram que a interação entre predisposição genética e estresse precoce podem propiciar alterações persistentes nos circuitos córtico - límbico - tronco cerebral. Após ocorrido o trauma, alterações nestes circuitos levariam a uma hiperatividade do sistema endócrino e autonômico, gerando respostas comportamentais e emocionais. O apoio social e tratamentos bem sucedidos poderiam modificar o sistema de respostas ao estresse.

Figura 1- Interação entre estresse precoce e depressão

Fonte: Psychoneuroendocrinology (2008) 33,693-710

Pessoas deprimidas podem apresentar alterações no perfil lipídico e glicemia. Sabe-se que alterações causadas no eixo HHA em deprimidos, podem levar a transtornos na homeostase do cortisol e, em consequência, a transtornos no metabolismo de carboidratos e lipídeos, podendo levar à síndrome metabólica (Chrousos, 2000). O estresse psicológico eleva as concentrações de cortisol que, por sua vez, aumenta as concentrações de glicose no sangue devido sua ação sobre o metabolismo de glicogênio, proteínas e lipídios. Em relação a glicose, há um aumento de sua produção no fígado e, nos tecidos periféricos, o cortisol inibe a captação e utilização de glicose. Ocorre, ainda, lipólise no tecido adiposo levando a um aumento de triglicérides e de colesterol total circulante e queda de HDL colesterol. Soma-se a isso, resistência a insulina com aumento nas concentrações sanguíneas de glicose. O excesso desse glicocorticoide no tecido adiposo pode levar à deposição de gordura visceral ou central (Stewart, 2010). Em estudo de Gil et al. (2006), foi encontrada maior frequência de síndrome metabólica em deprimidos quando comparados com controles. O mesmo ocorreu quando essa comparação foi realizada somente com homens. Além disso, a frequência de obesidade visceral foi maior em homens deprimidos quando comparados com controles e foram encontradas concentrações mais altas de glicose sérica quando se comparou mulheres deprimidas com controles.

O CRH apresenta um importante papel na inibição da secreção de hormônios, dentre os quais o TRH e o TSH, suprimindo as funções da tireóide, segundo Tsigos & Chrousos (2002). Ainda, segundo esses autores, os glicocorticóides têm múltiplos papéis. Eles inibem simultaneamente o CRH e o sistema Locus ceruleus / Norepinefrina e estimulam o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico e o núcleo central da amígdala. Inibem, também, a secreção de TSH, contribuindo com a supressão das funções tireoideanas. Somam-se a isso, efeitos mediados pela insulina no tecido adiposo, promovendo adiposidade visceral, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão.

Em um artigo de atualização, Manica et al (1999) referem uma série de relatos demonstrando que alterações no eixo HHA de deprimidos pode levar a concentrações de cortisol plasmático mais altas. O estresse causado pela depressão leva à hiperatividade do eixo HHA devido a um aumento na secreção do CRH (hormônio liberador da corticotropina) pelo hipotálamo e uma hiperresponsividade do córtex adrenal para o ACTH. Os autores relatam que em um estudo de seguimento com deprimidos sem história de doença cardíaca, foi demonstrado um aumento do fator de risco para doença coronariana. Em outro estudo relatado por esses autores, verificou-se risco quatro vezes maior de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes portadores de Depressão Maior comparados com não deprimidos. Acrescentam que tem-se demonstrado ser a depressão em si um fator de risco independente para o desenvolvimento do IAM, principalmente com fatores de risco associados como: tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia, sexo, idade, obesidade e sedentarismo.

Rodondi et al (2008), realizaram um estudo do tipo coorte, buscando relacionar o hipotireoidismo subclínico com falência cardíaca. Comparado com adultos sem alteração tireoidiana, aqueles que apresentaram TSH maior ou igual a 10,0 mUI/ l tiveram um risco moderadamente aumentado de falência do coração. Ensaio clínico devem avaliar se o risco de insuficiência cardíaca pode ser amenizada pela reposição de tireoxina.

Este é o primeiro estudo que busca conhecer as possíveis alterações e interações de dois eixos neuroendócrinos em deprimidos e portadores ou não de estresse precoce, estudando diversas variáveis (TSH, T4L, anticorpos antiTPO e ATG, DHEA-s, ACTH, cortisol plasmático e salivar, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides, glicemia de jejum) que podem estar direta ou indiretamente sendo

alteradas devido a influência da depressão. Este estudo é inovador, também, porque visa conhecer se há influência do tempo, com realização de uma segunda coleta de dados para estudo das mesmas variáveis.

Considerando o exposto, percebe-se que portadores de transtornos depressivos podem apresentar alterações no funcionamento dos eixos HHA e HHT, bem como alterações no lipidograma e glicemia de jejum. Certificar-se da existência dessas alterações nas amostras selecionadas, pode gerar uma propedêutica diferenciada por parte dos profissionais da saúde. Pode, também, proporcionar tratamento mais adequado, além de possibilitar reclassificação diagnóstica da depressão.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre depressão, os eixos neuroendócrinos HHT e HHA e traumas na infância.

2.2 Específicos

- a. Comparar as concentrações médias dos hormônios TSH, T4 livre, assim como anticorpos anti TPO e ATG (eixo HHT), cortisol plasmático e salivar, ACTH, DHEA-s (eixo HHA), lipidograma (colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides) e glicemia de jejum de casos com controles em dois momentos (primeira coleta de dados e segunda coleta de dados com intervalo de 06 meses da primeira).
- b. Comparar os subtipos de estresse precoce (traumas na infância) de casos com controles da primeira e segunda coleta de dados.
- c. Comparar as concentrações médias dos hormônios, anticorpos, lipidograma e glicemia de jejum dos deprimidos participantes da primeira coleta de dados com aquelas dos deprimidos que realizaram a segunda coleta de dados.
- d. Correlacionar a gravidade da depressão com os diferentes subtipos de estresse precoce e as concentrações médias dos hormônios, anticorpos, lipidograma e glicemia de jejum dos deprimidos da primeira coleta de dados e dos deprimidos da segunda coleta de dados.

Sujeitos e Métodos

3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Contexto do Estudo

A pesquisadora iniciou seus trabalhos circulando no hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU) e explicando aos diversos funcionários necessários para o apoio à pesquisa, como seria o estudo, a fim de obter o maior nível de colaboração possível. A fim de atender aos rígidos critérios de inclusão e exclusão que serão descritos oportunamente, procedeu-se à busca de prontuários no Arquivo Médico do HCU. Inicialmente, foi solicitado documentalmente ao Setor de Estatística que fornecesse o número dos prontuários de pacientes deprimidos atendidos no HCU no último trimestre do ano de 2010 e nos anos de 2011 e 2012 com idade de 18 a 45 anos. Foram obtidos 952 prontuários. Procedeu-se à leitura dos mesmos com o intuito de encontrar pacientes dentro dos critérios de inclusão e excluir aqueles dentro dos critérios de exclusão. Para cada prontuário selecionado, a pesquisadora ligava para o paciente e o convidava a participar da pesquisa e, para aqueles que aceitavam, era realizada uma breve entrevista clínica não estruturada baseada nos critérios diagnósticos do DSM-IV (anexo A) a fim de descartar pessoas que não preenchiam todos os critérios necessários. Desses 952 prontuários, 445 (46,74%) não foram incluídos no estudo devido comorbidade clínica, segundo os critérios de exclusão pré-estabelecidos, 281 (29,52%) não foram incluídos devido comorbidade psiquiátrica, 51 (5,36%) eram mulheres menopausadas ou homossexuais em uso de hormônios, 48 (5,04%) eram tabagistas, 28 prontuários (2,94%) não foram encontrados, 14 (1,47%) não foram incluídos devido uso de medicamento contínuo, 13 (1,36%) devido presença de gravidez ou pós parto e amamentação, 11 (1,16%) pessoas não foram localizadas e 9 (0,95%) obtiveram melhora importante do quadro depressivo. Para compor o grupo controle, a pesquisadora circulou novamente no HCU a fim de realizar uma breve entrevista não estruturada a funcionários e verificar possíveis participantes. Para aqueles que aceitaram participar do estudo, tanto deprimidos quanto controles, era realizada entrevista pela pesquisadora em uma sala de atendimento do ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

3.2 Amostra

Houve coleta de dados em dois momentos. A primeira coleta de dados ocorreu entre os anos de 2011 e 2013 e para cada paciente renovava-se convite para realização de uma segunda coleta de dados que deveria ocorrer com intervalo de 6 meses da primeira coleta. Os mesmos questionários e escalas, bem como os mesmos exames realizados na primeira coleta, também foram realizados na segunda com o intuito de verificar melhora, piora ou manutenção na intensidade dos sintomas depressivos, além de verificar variações nas concentrações dos hormônios, anticorpos, lipidograma e glicemia de jejum dos participantes da segunda coleta em relação a primeira após comparação das amostras.

Foram incluídos no estudo 52 casos e 52 controles na primeira coleta de dados, os quais foram comparados entre si e 32 deprimidos na segunda coleta, os quais foram comparados com os 52 controles da primeira coleta.

A composição dos grupos ocorreu da seguinte forma:

1 - Amostra geral: comparação dos dados do grupo de deprimidos com o grupo controle, comparação dos dados do grupo com estresse precoce (CEP) e sem estresse precoce (SEP).

2 - Amostra somente com mulheres: comparação dos dados de mulheres deprimidas com controles, comparação dos dados de mulheres CEP e SEP.

3 - Amostra somente com homens: comparação dos dados de homens deprimidos com controles, comparação dos dados de homens CEP e SEP.

4 - Pareamento: comparação dos dados da amostra geral de deprimidos da primeira e da segunda coleta de dados; comparação dos dados da amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e da segunda coleta de dados; comparação dos dados da amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados; comparação dos dados da amostra somente com mulheres deprimidas SEP da primeira e da segunda coleta de dados; comparação dos dados da amostra de deprimidos CEP da primeira e da segunda coleta de dados; comparação dos dados da amostra somente com mulheres deprimidas CEP da primeira e da segunda coleta de dados.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes deprimidos com idade entre 18 e 45 anos, com presença de sintomas do Episódio depressivo maior de acordo com o DSM-IV (anexos A e B). A intensidade dos sintomas depressivos poderiam variar de leve a grave ou muito grave considerando a pontuação obtida após aplicação do Inventário de Depressão de Beck (IDB) (anexo C) e da Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão de 17 itens (HAM-D-17) (anexo D). Os deprimidos foram avaliados também quanto a presença de doenças físicas, com a aplicação de entrevista clínica completa e realização de exame físico.

O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis, avaliados clinicamente através de uma história clínica completa, instrumentos diagnósticos para exclusão de transtornos psiquiátricos, que serão descritos posteriormente e exame físico. Os mesmos pertencem ao quadro de funcionários do HC-UFU ou são membros da comunidade local.

Deprimidos foram pareados segundo sexo, idade e Índice de massa corporal (IMC, dentro de um intervalo de $\pm 5 \text{ kg/m}^2$). A idade só poderia diferir em, no máximo, 5 anos para mais ou para menos em relação ao caso.

Todos os deprimidos e controles que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Esclarecido (anexo F) (Análise Final Nº. 314/10 do Comitê de Ética em Pesquisa para o Protocolo Registro CEP/UFU 151/10 - anexo G) após explicação detalhada de como a mesma seria realizada.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes cuja condição física e/ou mental constituíram em impedimento para a aplicação do questionário (mudo, surdo-mudo, mutismo, sem condições clínicas de entrevista) e aqueles cujas informações não pareceram confiáveis (comportamento anti social, simulação e transtorno factício). Considerou-se como impedimentos relacionados à condição física: pacientes em uso de medicamentos que não aqueles necessários para o tratamento de seu quadro depressivo, uso de anticoncepcional, ser tabagista ou fazer uso de produtos fumígenos, presença de doença viral precedendo duas semanas ou durante o procedimento, gravidez ou lactação presente, dependência de álcool e drogas

ilícitas, doença física significativa como alergia severa, doença auto imune, hipertensão, graves problemas hepáticos, renais, gastrointestinais, hematológicos, pulmonares, neurológicos e/ou endócrinos (exceto obesidade). Pessoas com diagnóstico prévio de tireoidopatia e/ou *Diabetes Mellitus* eram excluídas no momento da leitura de prontuários ou quando relatavam serem portadoras de pelo menos um desses transtornos no momento da realização do questionário sócio-demográfico e clínico ou quando a pesquisadora suspeitava da existência de pelo menos um desses quadros clínicos por meio de exame físico e confirmação laboratorial - apêndice A. Foram excluídos, ainda, pacientes com sintomas psicóticos não relacionados ao quadro depressivo ou que apresentassem sintomas depressivos devido a causa orgânica ou devido ao uso de álcool e drogas ilícitas.

Em relação ao grupo controle, foram utilizados os questionários e escalas mencionados para excluir doença mental, assim como foram utilizados os mesmos critérios de exclusão descritos para a condição física. Para isso, os participantes do grupo controle foram avaliados clinicamente através de uma história clínica completa e exame físico. Foram excluídos, ainda, os controles que fizessem uso de medicamento contínuo, anticoncepcional e que tivessem história pessoal ou familiar de primeiro grau de doença psiquiátrica do eixo I do DSM-IV.

3.3 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo analítico observacional do tipo caso-controle, uma vez que não há intervenção da pesquisadora e ocorre uma análise comparativa entre os casos e os controles. Além disso, o estudo tem características de estudo longitudinal, uma vez que visa analisar as variações nas características das mesmas variáveis ao longo de 06 meses.

3.4 Avaliação Psicométrica

O diagnóstico de depressão foi baseado nos critérios diagnósticos do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º Edição) (anexo A) e a confirmação desse diagnóstico, além da exclusão dos outros diagnósticos psiquiátricos do eixo I foi realizada através da aplicação da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Anexo B). A gravidade do quadro depressivo foi avaliada pela aplicação do Inventário de depressão de Beck (IDB) (Anexo C) e pela Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D-17) (anexo D). Foi aplicado, também, o questionário sobre traumas na infância (CTQ - QUESI) (anexo E) buscando avaliar situações de eventos estressantes precoces e traumáticos na infância e, ainda nessa primeira etapa, deprimidos e controles responderam a um questionário sócio-demográfico e clínico para investigação de fatores associados à depressão (apêndice A).

3.4.1 Instrumentos de Avaliação Psiquiátrica

3.4.1.1 M.I.N.I. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*Mini International Neuropsychiatric Interview - MIN*) (Sheehan et al., 1998)

O M.I.N.I. foi desenvolvido como uma entrevista estruturada de aplicação rápida (média $18,7 \pm 11,6$) que explora os principais transtornos psiquiátricos do eixo I, tanto do DSM-IV quanto da CID-10 através de 16 módulos. Apresenta confiabilidade e validade comparáveis aos critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10 e não possui ponto de corte. Pesquisadores e clínicos de instituição pública e entidades não lucrativas têm permissão de utilizá-lo em pesquisas e na prática clínica. Foi desenvolvida por pesquisadores da Universidade da Flórida e do Centro Hospitalar Sainte-Anne de Paris e traduzida para o português, versão brasileira 6.0.0, traduzida e adaptada para o português pela Mapi Research Institute.

3.4.1.2 Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory - BDI*) (Beck et al., 1961)

O Inventário de Depressão de Beck foi desenvolvido por Beck et al. (1961) para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos após diagnóstico por meio de entrevista clínica. Essa é, provavelmente, a medida de auto avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa quanto em clínica, tendo sido traduzida para vários idiomas e validada em diferentes países. Nesse estudo o IDB foi traduzido e adaptado para o português por Cunha (2001). Esse instrumento é estruturado e composto de 21 itens incluindo sintomas e atitudes, que descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão. Cada item comporta quatro afirmações que variam quanto à intensidade (0 a 3), cabendo ao respondente indicar qual das quatro afirmações melhor descreve os seus sintomas. O escore final é obtido mediante o somatório dos 21 itens que compõem a escala (Giavoni et al., 2008). Os pontos de corte recomendados por Beck et al. (1988) para amostras de pacientes previamente diagnosticadas e utilizados nesse estudo, bem como a classificação encontram-se na tabela a seguir:

Tabela 2 - Pontuação e Classificação do Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Pontuação	Classificação
<10 pontos	Sem Depressão ou Depressão mínima
10-18 pontos	Depressão Leve a Moderada
19-29 pontos	Depressão Moderada a Grave
30-63 pontos	Depressão Grave

Nota: Traduzido e adaptado de Beck et al. (1988).

3.4.1.3 Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D*) (Hamilton, 1960)

A HAM-D foi desenvolvida há mais de 52 anos (Hamilton, 1960) e mantém-se na posição de escala administrada pelo pesquisador mais usada mundialmente para selecionar e acompanhar pacientes em pesquisas de terapêutica para a depressão. É considerada como padrão-ouro na avaliação de gravidade da depressão e usada comparativamente com novas escalas de avaliação a fim de verificar a confiabilidade

destas (Gorenstein & Moreno, 2011). Tem sido usada também frequentemente como critério de inclusão de pacientes em pesquisas com antidepressivos (Snaith, 1996). A HAM-D foi elaborada para avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos do humor. Seu uso não é recomendado para outros tipos de pacientes, nem como instrumento diagnóstico para identificar depressão. Nesta escala, os aspectos cognitivos e somáticos totalizam mais de 50% do escore total possível, enquanto 16% estão associados aos sintomas ansiosos e 8% a categoria humor. A escala HAM-D possui três versões (de 17, 21 e 24 itens). Os itens são avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias, com pontuação variando de 0 a 2 ou de 0 a 4 com pontuação variando de 0 a 50 para a versão de 17 itens. Essa versão teve sua validade de construto testada por Fleck et al. (1995) e é a versão utilizada para esse estudo. O grau de confiabilidade da escala, medido pela consistência interna e confiabilidade entre avaliadores, é considerado de bom a excelente. Os pontos de corte recomendados por Blacker (2000) para amostras de pacientes previamente diagnosticadas e utilizados nesse estudo, bem como a classificação encontram-se na tabela que se segue:

Tabela 3 - Pontuação e Classificação da Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D-17)

Pontuação	Classificação
7 ou <	Sem Depressão
8-13 pontos	Depressão Leve
14-18 pontos	Depressão Moderada
19-22 pontos	Depressão Grave
>23	Depressão muito Grave

Fonte: Blaker (2000).

3.4.1.4 Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI) (*Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*) (Bernstein et al., 2003)

O Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) foi elaborado por Bernstein et al. (1994), continha 70 itens de auto relato e foi modificado para 28 itens com as mesmas propriedades psicométricas da versão original, porém de mais rápida aplicação (Grassi-Oliveira et al., 2006). O Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ - QUESI) é uma entrevista retrospectiva, auto aplicável, muito utilizada em

pesquisas, na área forense e na área clínica. Com esse instrumento investiga-se história de abuso e negligência durante a infância, podendo ser aplicada para adolescentes (a partir de 12 anos) e adultos. O respondedor gradua a frequência de 28 questões assertivas relacionadas com situações ocorridas na infância. Os itens do CTQ - QUESI são classificados em uma escala Likert que varia de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente). As pontuações variam de 5 a 25 para cada tipo de abuso ou negligência. Esse instrumento avalia 5 subtipos de traumas na infância: abuso físico ("agressões corporais em uma criança, ocasionadas por um adulto ou pessoa mais velha que representava um risco ou resultou em lesão"), abuso sexual ("contato sexual ou conduta sexual entre uma criança com menos de 18 anos e uma pessoa adulta ou mais velhos"), abuso emocional ("agressões verbais dirigidas a uma criança ou qualquer humilhação ou comportamento humilhante dirigida para uma criança por um adulto ou mais pessoas"), negligência física ("falha do cuidador para fornecer a uma criança necessidades físicas básicas") e negligência emocional ("fracasso dos cuidadores para atender as necessidades emocionais e psicológicas das crianças") (Grassi-Oliveira et al., 2006; Segunfredo et al., 2009). Os pontos de corte e classificação segundo Bernstein et al. (2003) encontram-se na tabela a seguir :

Tabela 4 - Pontuação e Classificação do Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ - QUESI)

Subtipos de estresse precoce	Não ou mínimo	Leve a Moderado	Moderado a Severo	Severo a Extremo
Abuso Emocional	5-8	9-12	13-15	≥16
Abuso Físico	5-7	8-9	10-12	≥13
Abuso Sexual	5	6-7	8-12	≥13
Negligência Emocional	5-9	10-14	15-17	≥18
Negligência Física	5-7	8-9	10-12	≥13

Nota: Traduzido e adaptado de Bernstein et al. (2003).

Para o estudo atual, foi considerado como ponto de corte, proposto por Bernstein et al. (1994, 2003) e Carpenter et al. (2007) para inclusão no grupo com Presença de Estresse Precoce, as pessoas que obtiveram pontuações que geraram a classificação Moderado a Severo e Severo a Extremo após aplicação do CTQ - QUESI. A pontuação total desse questionário é resultado da soma de todos os subtipos de estresse precoce. Em relação ao grupo com Ausência de Estresse Precoce, incluíram-se as pessoas que obtiveram pontuações que geraram a classificação Não ou Mínimo e Leve a Moderado.

3.5 Avaliação Laboratorial

A avaliação laboratorial dos grupos caso e controle ocorreram através da coleta de sangue para dosagem basal de TSH, T4 livre, anticorpos anti TPO e ATG, ACTH, DHEA-s e cortisol. Os dois grupos eram orientados a fazer a coleta as 8h, após jejum de 12h; eram orientados, ainda, a não realizar ingesta alimentar diferente da habitual, não fazer exercício físico, nem usar medicamentos (a não ser aqueles previamente utilizados pelos deprimidos para tratamento do transtorno depressivo) até 03 dias antes da coleta de sangue. Foram realizadas, também, coletas de saliva as 8h e 23h dentro de um período de 24h para dosagem de cortisol salivar, além de amostras de saliva no dia seguinte e nos seguintes tempos: ao acordar, 30 e 60 minutos após acordar. As amostras de saliva foram coletadas na casa de cada participante do estudo através de um procedimento simples, não invasivo e livre de estresse, utilizando-se de Salivette® (tubo para coleta de saliva) (Castro e Moreira 2003). Os indivíduos foram orientados pela pesquisadora a colocar o algodão debaixo da língua até saturá-lo com saliva. Foram orientados, também, tanto pessoalmente como por escrito, a não realizar a coleta em caso de lesões orais com sangramento ativo ou potencial, a não escovar os dentes, não se alimentar, nem beber líquidos, exceto água, pelo menos duas horas antes da coleta e a identificar os tubos com nome completo, dia e horário da coleta. Os participantes foram orientados, ainda, a armazenar cada tubo Salivette® em geladeira comum após cada coleta e enviar as cinco amostras para o laboratório do HC-UFU. Nesse laboratório, o tubo com o algodão é centrifugado a 2500 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos a temperatura ambiente. Após a centrifugação, o algodão é retirado e a saliva obtida é congelada a - 20°C até ser enviada para análise no Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte. Amostras de sangue para obtenção das concentrações de DHEA-s e ACTH foram colhidas no laboratório do HC-UFU. O material é centrifugado, fracionado e congelado imediatamente após a coleta e, também, enviado para análise no Laboratório Hermes Pardini. Todos os outros hormônios, além de anticorpos e bioquímica foram colhidos e analisados no laboratório do HC-UFU. Após a coleta de sangue em tubo com gel separador que permite a formação do coágulo, a amostra é centrifugada a 3000 rpm durante 15 minutos e o soro é separado para realização da análise dos hormônios, anticorpos e bioquímica citados. Quando necessário, o soro é congelado em freezer a -20°C e a

análise é realizada posteriormente. Os dados relacionados às variáveis estudadas encontram-se no anexo H.

Uma das formas de avaliar o grau de exatidão, num método em uso no laboratório, pode ser feita através de um ensaio de comparação interlaboratorial através de um programa de ensaio de proficiência. Tanto o laboratório do HC-UFU, quanto o Hermes Pardini possuem o Certificado de Proficiência em Ensaio Laboratoriais da Control Lab (Oliveira & Mendes, 2010). Para o controle interno da Qualidade Analítica, considerou-se o Erro total (ET) , que leva em consideração o erro aleatório (EA) (imprecisão) e o erro sistemático (*Bias* ou inexatidão) (Oliveira & Mendes, 2010; Basques, 2009) utilizando-se a fórmula: $ET = EA + ES$

ET: erro total; EA: erro analítico ($1,65 \times CV$); ES: erro sistemático; CV: coeficiente de variação

O ET (erro encontrado pelo laboratório) foi comparado com o erro total analítico permitido (ETa - especificação de erro máximo aceitável - vide anexo H), que pode ser verificado em Basques (2009).

3.6 Equipamentos Utilizados

Foram utilizados os mesmos aparelhos para aferir os sinais vitais e dados antropométricos dos participantes de cada amostra. Para as variáveis hemodinâmicas, pressão arterial e frequência cardíaca, foi utilizado o medidor de pressão arterial de braço OMROM digital automático modelo HEM 7200 com escala de medição de 0-300 mmHg. As variáveis antropométricas peso (Kg) e altura (cm) foram medidas por meio da balança Teksis Digitron Universal Line, com escala de medição de 1-200Kg e 50-220 cm. Tais aparelhos estão disponíveis no ambulatório do HC-UFU e são calibrados semestralmente.

3.7 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do programa estatístico SPSS 20.0. Como medida de dispersão foi usado o erro padrão. Foi utilizada estatística descritiva para análise dos dados sócio-demográficos e clínicos. A comparação entre os dados dos casos e controles foi realizada pelo teste t de student e, para as variáveis nominais, pelo teste do Qui-quadrado (χ^2) ou o teste Exato de Fisher, quando necessário. Para comparação dos dados da primeira coleta com os dados

da segunda coleta foi utilizado o teste t pareado. A distribuição de variáveis contínuas foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov, conforme o n das variáveis. Foram realizados testes não paramétricos correspondentes aos testes paramétricos citados, para as amostras que não apresentaram médias dentro de uma distribuição normal. Os valores do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar foram expressos também como área sob a curva (AUC0-30'-60'), utilizando-se a regra trapezoidal (Pruessner et al., 2003), bem como foi calculada a AUC nos tempos 8h e 23h, ou seja, AUC8-23.

Figura 2 - Fórmula para o cálculo da área sob a curva

$$AUC_G = \frac{(m_2 + m_1) \cdot t_1}{2} + \frac{(m_3 + m_2) \cdot t_2}{2} + \frac{(m_4 + m_3) \cdot t_3}{2}$$

Nota: m: medidas individuais; t: tempo de intervalo entre as medidas

As correlações entre as medidas dos hormônios, anticorpos, bioquímica e a intensidade dos sintomas depressivos foram realizadas através do coeficiente de correlação de *Pearson* (r) e, se necessário, o coeficiente de correlação de *spearman* (ρ).

Foi utilizado como classificação para os graus de coeficiente de correlação de *Pearson*, aquela proposta por Dancey & Reidy (2006), como se segue:

Tabela 5 - Categoria da intensidade de correlação para os valores de r

Intensidade da correlação	r
Perfeito	1
Forte	0,7 a 0,9
Moderado	0,4 a 0,6
Fraco	0,1 a 0,3
Zero	0

Nota: r : coeficiente de correlação de Pearson

A quantidade de salários mínimos (QSM) foi calculada somando-se o valor do salário ganho de cada morador da casa dos sujeitos e dividindo-se esse total pelo valor do salário mínimo que foi considerado igual a R\$ 545,00, desconsiderando-se variações ocorridas durante o período do estudo.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) para todos os testes.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da avaliação clínica da primeira coleta de dados

4.1.1 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra geral

Foram selecionados 52 pacientes deprimidos (casos) atendidos no ambulatório do HC-UFU e 52 voluntários saudáveis (controles), os quais são funcionários do HC-UFU ou voluntários da comunidade local.

Todas as pessoas deprimidas fizeram uso de medicamentos antidepressivos e, quando necessário, utilizaram de outras drogas para auxiliar no tratamento. Dentre os deprimidos, 38 (73,08%) fizeram uso de Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 11 (21,15%) fizeram uso de antidepressivo tricíclico (ADT) e 03 (5,77%) utilizaram antidepressivo de ação dual. Além de antidepressivos, 39 (75%) fizeram uso de benzodiazepínico e/ou estabilizador de humor e/ou antipsicótico, como se segue: para 35 dos 52 (67,31%) deprimidos foram associados benzodiazepínicos, para 16 (30,77%) estabilizadores de humor, para 07 (13,46%) antipsicótico típico e para 04 (7,69%) antipsicótico atípico.

Considerando a amostra geral de casos e controles, quando se comparou os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obtivemos que o grupo controle apresentou a QSM maior que a do grupo casos ($t=-3,64$, $df=102$, $p<0,001$), enquanto o grupo casos apresentou maior frequência de doença auto imune na família (DAIF) ($\chi^2=22,29$, $df=1$, $p<0,001$), tentativa de suicídio (TS) durante o estudo ($\chi^2=12,30$, $df=1$, $p<0,001$) e história familiar de depressão (HFD) ($\chi^2=58,66$, $df=1$, $p<0,001$). Dentre os deprimidos, 06 (11,5%) foram internados durante o estudo ($\chi^2=6,37$, $df=1$, $p=0,012$). Em relação à escolaridade, houve diferença estatística significativa ($\chi^2=19$, $df=5$, $p=0,002$) predominando deprimidos que cursaram o 1º grau, 19 (36,5%) e o 3º grau, 20 (38,5%), enquanto a maioria dos voluntários cursou o 2º grau, 15 (28,8%) e o 3º grau, 35 (67,3%). Em relação ao estado civil (EC), houve diferença estatística significativa ($\chi^2=8,82$, $df=3$, $p=0,032$) com mais deprimidos separados e divorciados, 16 (30,7%) e mais controles solteiros, 21 (40,4%). Não foi encontrada diferença estatística significativa em relação às outras variáveis estudadas quando se comparou deprimidos e controles quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, conforme tabela 6.

Tabela 6 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de deprimidos com controles saudáveis

	Deprimidos	Controles	p
Total (n, %)	52 (100)	52 (100)	
Gênero (n, %)			
Feminino	39 (75)	39 (75)	
Masculino	13 (25)	13 (25)	
Idade (anos $\pm$ epm)	35,4 (0,8)	33,3 (1,0)	0,890
IMC (Kg/m ² $\pm$ epm)	27,08 (0,8)	26,35 (0,5)	0,447
QSM (média $\pm$ epm)	4,10 (0,6)	7,25 (0,6)	<0,001
Estado civil (n, %)			0,032
Casado	24 (46,2)	25 (48,1)	
Solteiro	12 (23,1)	21 (40,4)	
Separado	11 (21,2)	2 (3,8)	
Divorciado	5 (9,5)	4 (7,7)	
Escolaridade (n, %)			0,002
Primeiro grau Incompleto	15 (28,8)	1 (1,9)	
Primeiro grau completo	4 (7,7)	1 (1,9)	
Segundo grau incompleto	2 (3,8)	1 (1,9)	
Segundo grau completo	11 (21,2)	14 (26,9)	
Terceiro grau incompleto	8 (15,4)	12 (23,1)	
Terceiro grau completo	12 (23,1)	23 (44,3)	
TS durante o estudo (n, %)	11 (21,2)	0 (0)	<0,001
Interação durante o estudo (n, %)	6 (11,5)	0 (0)	0,012
DAIF (n, %)	36 (69,2)	12 (23,1)	<0,001
HFD (n, %)	39 (75)	1 (1,9)	<0,001

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família, HFD: História Familiar de Depressão; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Foram aplicadas escalas para avaliação da intensidade dos sintomas depressivos. Após contagem das pontuações obtidas com a aplicação da escala de auto avaliação, o Inventário de Depressão de Beck (IDB), em deprimidos, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: 08 (15,4%) apresentaram depressão leve a moderada, 14 (26,9%) depressão moderada a grave e 30 (57,7%) depressão grave. Após comparação de deprimidos e controles quanto a intensidade da depressão através da escala de auto avaliação, resultou que deprimidos obtiveram pontuações mais altas que controles ($t=16,15$, $df=59,02$, $p<0,001$).

Após contagem das pontuações obtidas através da escala de aplicação do avaliador, a HAM-D-17 itens, obteve-se que, 03 (5,76%) deprimidos apresentaram depressão leve, 11 (21,15%) depressão moderada e 38 (73,08%) depressão grave a muito grave. Após comparação de casos e controles, resultou, novamente, que

deprimidos obtiveram pontuações mais altas que controles ($t=22,82$, $df=64,19$, $p<0,001$).

Embora tenha sido realizada a aplicação de questionários e solicitado todos os exames descritos anteriormente para todos os participantes do estudo, houve aqueles que não se submeteram à coleta de sangue e/ou saliva, porém foram mantidos no estudo devido a presença de dados referentes a avaliação do estresse precoce (EP) e a possibilidade de comparar esses dados entre os grupos já citados. Após comparação entre os grupos de deprimidos e controles quanto aos subtipos de EP, obteve-se que mais deprimidos se queixaram de todos os subtipos de EP como se segue: abuso emocional ($t=6,54$, $df=79,64$, $p<0,001$), abuso físico ($t=4,37$, $df=71,05$, $p<0,001$), abuso sexual ($t=2,60$, $df=61,22$, $p=0,012$), negligência emocional ($t=5,3$, $df=86,47$, $p<0,001$) e negligência física ($t=4,93$, $df=83,71$, $p<0,001$) segundo a pontuação obtida após aplicação do Questionário de Traumas na Infância (CTQ - QUESI) como se pode observar na figura 3 e tabela 12.

Figura 3 - Comparação de deprimidos e controles quanto aos subtipos de estresse precoce expressa em média das pontuações

Nota: AE: Abuso emocional; AF: Abuso físico; AS: Abuso sexual; NE: Negligência emocional; NF: Negligência física. * $p<0,05$, ** $p<0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

A amostra geral foi dividida em subamostras com a finalidade de conhecer se existem diferenças estatísticas significantes após comparação dos grupos por gênero (somente com mulheres e somente com homens) e após comparação dos grupos pela presença ou ausência de estresse precoce (nesse caso, além de

considerar a amostra geral, considerou-se também a comparação por gênero). A seguir serão apresentadas as características sócio-demográficas e clínicas das subamostras.

4.1.2 Características sócio-demográficas e clínicas das subamostras

4.1.2.1 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente com mulheres

A amostra foi composta de 78 (100%) mulheres, sendo 39 (50%) deprimidas e 39 (50%) controles. Quando se comparou os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obteve-se que o grupo controle apresentou a QSM maior que a do grupo casos ($t=-2,514$, $df=76$, $p=0,014$), enquanto o grupo casos apresentou maior frequência das variáveis DAIF ($\chi^2=14,86$, $df=1$, $p<0,001$), TS durante o estudo ($\chi^2=6,5$, $df=1$, $p=0,011$) e HFD ($\chi^2=37,66$, $df=1$, $p<0,001$). Em relação à escolaridade, houve diferença estatística significativa ($\chi^2=13,81$, $df=5$, $p=0,017$) predominando deprimidas que cursaram o 1º grau, 15 (38,5%) e o 3º grau, 17 (43,6%), enquanto a maioria das voluntárias cursou o 2º grau 13 (33,3%) e o 3º grau 24 (61,5%). Em relação ao EC, o mesmo número de mulheres deprimidas e controles estavam casadas, 19 (48,7%), porém mais deprimidas estavam separadas e divorciadas, 15 (38,5%) e mais pessoas do grupo controle estavam solteiras, 15 (38,5%) ($\chi^2=10,83$, $df=3$, $p=0,013$). Não foi encontrada diferença estatística em relação às outras variáveis estudadas, conforme tabela 7.

Tabela 7 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de mulheres deprimidas com controles saudáveis

	Deprimidas	Controles	p
Total (n, %)	39 (100)	39 (100)	
Idade (anos $\pm$ epm)	35,82 (0,95)	33,85 (1,11)	0,182
IMC (Kg/m ² $\pm$ epm)	26,64 (0,91)	25,98 (0,64)	0,555
QSM (média $\pm$ epm)	4,08(0,74)	6,77 (0,77)	0,014
Estado civil (n, %)			0,013
Casado	19 (48,7)	19 (48,7)	
Solteiro	5 (12,8)	15 (38,5)	
Separado	10 (25,6)	2 (5,1)	
Divorciado	5 (12,8)	3 (7,7)	
Escolaridade (n, %)			0,017
Primeiro grau Incompleto	11(28,2)	1 (2,6)	
Primeiro grau completo	4 (10,3)	1 (2,6)	
Segundo grau incompleto	0 (0)	1 (2,6)	
Segundo grau completo	7 (17,9)	12 (30,7)	
Terceiro grau incompleto	6 (15,4)	10 (25,6)	
Terceiro grau completo	11 (28,2)	14 (35,9)	
TS durante o estudo (n, %)	6 (15,4)	0 (0)	0,011
Internação durante o estudo (n, %)	3 (7,7)	0 (0)	0,077
DAIF (n, %)	27 (69,2)	10 (25,6)	<0,001
HFD (n, %)	27 (69,2)	1 (2,6)	<0,001

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família; HFD: História Familiar de Depressão; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após contagem dos escores obtidos através do IDB, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: 07 (17,9%) deprimidas apresentaram depressão leve a moderada, 10 (25,6%) depressão moderada a grave e 22 (56,5%) depressão grave. Após comparação de deprimidas e controles quanto a intensidade da depressão através da Escala de auto avaliação, verificamos que deprimidas obtiveram pontuações mais altas que controles ($t=13,15$, $df=43,72$, $p<0,001$).

Após contagem das pontuações obtidas através da escala HAM-D-17 itens, obteve-se que, 03 (7,7%) deprimidas apresentaram depressão leve, 8 (20,5%) depressão moderada e 28 (71,8%) depressão grave a muito grave. Após comparação de casos e controles obteve-se, novamente, que deprimidas apresentaram pontuações mais altas que controles ($t=18,83$, $df=47,8$, $p<0,001$).

Foi aplicado o QUESI para avaliação da presença ou ausência de traumas na infância. Após comparação quanto aos subtipos de estresse precoce, obteve-se que as mulheres deprimidas apresentaram mais queixas de todos os subtipos de EP como se segue: abuso emocional ($t=5,04$ $df=65,48$, $p<0,001$), abuso físico ($t=3,51$, $df=56,27$, $p<0,001$), abuso sexual ($t=2,68$, $df=45,77$, $p=0,010$), negligência emocional

($t=3,89$, $df=65,81$ $p<0,001$) e negligência física ($t=3,67$, $df=69,03$ $p<0,001$). As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser visualizadas na tabela 12.

4.1.2.2 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente com homens

A amostra foi composta de 26 (100%) homens, sendo 13 (50%) deprimidos e 13 (50%) controles. Quando se comparou os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obteve-se que o grupo controle apresentou a QSM maior que a do grupo casos ($t=-3,582$ $df=26$, $p=0,002$), enquanto o grupo casos apresentou maior frequência das variáveis TS durante o estudo ($\chi^2=6,19$, $df=1$, $p=0,013$), DAIF ($\chi^2=7,72$, $df=1$, $p=0,005$) e HFD ($\chi^2=22,29$, $df=1$, $p<0,001$). Em relação à escolaridade, houve diferença estatística significativa ($\chi^2=13,07$, $df=4$, $p=0,011$) predominando deprimidos que cursaram o 1º grau (30,80%) e o 2º grau (46,2%), enquanto a maioria dos voluntários cursou o 3º grau (84,6%). Não foi encontrada diferença estatística em relação às outras variáveis estudadas, conforme tabela 8.

Tabela 8 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de homens deprimidos com controles saudáveis

	Homens Deprimidos	Homens Controles	p
Total (n, %)	13 (100)	13 (100)	
Idade (anos $\pm epm$)	34,31 (1,53)	31,54 (1,98)	0,280
IMC (Kg/m ² $\pm epm$)	28,38 (1,39)	27,48 (1,05)	0,609
QSM (média $\pm epm$)	4,15 (0,73)	8,69 (1,03)	0,002
Estado civil (n, %)			0,401
Casado	5 (38,50)	6 (46,20)	
Solteiro	7 (53,80)	6 (46,20)	
Separado	1 (7,70)	0 (0)	
Divorciado	0 (0)	1 (7,70)	
Escolaridade (n, %)			0,011
Primeiro grau Incompleto	4 (30,80)	0 (0)	
Primeiro grau completo	0 (0)	0 (0)	
Segundo grau incompleto	2 (15,40)	0 (0)	
Segundo grau completo	4 (30,80)	2 (15,40)	
Terceiro grau incompleto	2 (15,40)	2 (15,40)	
Terceiro grau completo	1 (7,70)	9 (69,2)	
TS durante o estudo (n, %)	5 (38,50)	0 (0)	0,013
Interação durante o estudo (n, %)	3 (23,1)	0 (0)	0,066
DAIF (n, %)	9 (69,2)	2 (15,40)	0,005
HFD (n, %)	12 (92,3)	0 (0)	<0,001

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família; HFD: História Familiar de Depressão; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após contagem dos escores obtidos através do IDB, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: 01 (7,7%) apresentou depressão leve a moderada, 4 (30,8%) depressão moderada a grave e 8 (61,5%) depressão grave. Após comparação de deprimidos e controles quanto a intensidade da depressão, obteve-se que deprimidos apresentaram pontuações mais altas que controles ($t=9,54$, $df=13,49$, $p<0,001$).

Após contagem dos escores obtidos através da escala HAM-D-17 itens, obteve-se que nenhum deprimido apresentou depressão leve, 3 (23%) apresentaram depressão moderada e 10 (77%) depressão grave a muito grave. Após comparação de casos e controles, obteve-se, novamente, que deprimidos apresentaram pontuações mais altas que controles ($t=13,26$, $df=13,27$, $p<0,001$).

Após comparação entre os grupos quanto aos subtipos de estresse precoce, obteve-se que os homens deprimidos apresentaram mais queixas de abuso emocional ($t=4,30$, $df=12,50$, $p=0,001$), abuso físico ($t=2,55$, $df=14,25$, $p=0,023$), negligência emocional ($t=3,87$, $df=19,65$, $p=0,001$) e negligência física ($t=3,46$, $df=13,16$, $p=0,004$). As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser vistas na tabela 12.

4.1.2.3 Características sócio-demográficas e clínicas das amostras com estresse precoce (CEP) e sem estresse precoce (SEP)

A amostra foi composta de 104 (100%) sujeitos, 46 (44,23%) apresentaram EP e 58 (55,77%) não apresentaram. Quando se comparou os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obtivemos que o grupo SEP apresentou a QSM maior que a do grupo CEP ($t=3,3$, $df=89,98$, $p=0,001$), enquanto o grupo CEP apresentou maior frequência das variáveis TS durante o estudo ($\chi^2=7,04$, $df=1$, $p=0,008$), DAIF ($\chi^2=9,47$, $df=1$, $p=0,002$), HFD ($\chi^2=5,92$, $df=1$, $p<0,001$) e presença de internação durante o estudo ($\chi^2=3,95$, $df=1$, $p=0,047$). Não foi encontrada diferença em relação às outras variáveis, conforme tabela 9.

Tabela 9 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de pessoas CEP e SEP

	CEP	SEP	p
Total (n, %)	46 (100)	58 (100)	
Deprimidos (n, %)	36 (78,26)	16 (27,59)	
Controles (n, %)	10 (21,74)	42 (72,41)	
Gênero: total (n, %)	46 (100)	58 (100)	0,494
Feminino (n, %)	36 (78,26)	42 (72,41)	
Masculino (n, %)	10 (21,74)	16 (27,59)	
Idade (anos $\pm$ epm)	35,07 (0,91)	33,79 (0,89)	0,324
IMC (Kg/m ² $\pm$ epm)	27,35 (0,74)	26,21 (0,60)	0,232
QSM (média $\pm$ epm)	04,15 (0,42)	06,88 (0,71)	=0,001
Estado civil (n, %)			0,303
Casado	22 (47,8)	27 (46,6)	
Solteiro	11 (23,9)	22 (37,9)	
Separado	08 (17,4)	05 (8,6)	
Divorciado	05 (10,9)	04 (6,9)	
Escolaridade (n, %)			0,292
Primeiro Grau Incompleto	09 (19,06)	07 (12,1)	
Primeiro grau completo	03 (6,5)	02 (3,4)	
Segundo grau incompleto	02 (4,3)	01 (1,7)	
Segundo grau completo	13 (28,3)	12 (20,7)	
Terceiro grau incompleto	09 (19,6)	11 (19)	
Terceiro grau completo	10 (21,7)	25 (43,1)	
TS durante o estudo (n, %)	09 (19,6)	02 (3,4)	0,008
Interação durante o estudo (n, %)	05 (10,9)	01 (1,7)	0,047
DAIF (n, %)	29 (63)	19 (32,8)	0,002
HFD (n, %)	27 (58,7)	13 (22,4)	<0,001

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família; HFD: História Familiar de Depressão; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após contagem dos escores obtidos através do IDB, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: para o grupo CEP, 10 (21,7%) não apresentaram sintomas de depressão, 03 (6,5%) apresentaram depressão leve a moderada, 7 (15,3%) depressão moderada a grave e 26 (56,5%) depressão grave. Para o grupo SEP, 42 (72,4%) pessoas não apresentaram sintomas depressivos, 5 (8,6%), apresentaram sintomas de depressão leve a moderada, 7 (12,1%), depressão moderada a grave e 4 (6,9%), depressão grave. Considerando-se as pessoas CEP, obteve-se que 10 (21,7%) não eram deprimidas e 36 (78,3%) eram, enquanto na amostra SEP, 42 (72,4%) pessoas não eram deprimidas e 16 (27,6%) eram. Após comparação de pessoas CEP e SEP quanto a intensidade da depressão através da Escala de auto avaliação, obteve-se que pessoas CEP apresentaram pontuações mais altas que SEP ($t=-7,14$, $df=76,33$ $p<0,001$).

Após contagem dos escores obtidos através da escala HAM-D-17 itens, obteve-se que 10 (21,7%) pessoas CEP não apresentaram sintomas de depressão e nenhuma apresentou depressão leve, 07 (15,2%) apresentaram depressão moderada e 29 (63,1%) depressão grave a muito grave. Para o grupo SEP, obteve-se que 42 (72,4%) pessoas não apresentaram sintomas de depressão, 3 (5,2%) apresentaram sintomas de depressão leve, 4 (6,9%), depressão moderada e 9 (15,5%) depressão grave a muito grave. Após comparação de pessoas CEP e SEP, obteve-se, novamente, que aquelas CEP obtiveram pontuações mais altas que SEP ($t=-6,78$ $df=102$, $p<0,001$).

Após comparação entre os grupos CEP e SEP quanto aos subtipos de estresse precoce, obtivemos que pessoas CEP apresentaram os maiores escores para as queixas de abuso emocional ($t=-9,234$, $df=53,42$ $p<0,001$), abuso físico ($t=-6,702$, $df=49,61$, $p<0,001$), abuso sexual ($t=-3,731$, $df=45,60$, $p=0,001$), negligência emocional ($t=-8,961$ $df=61,17$, $p<0,001$) e negligência física ($t=-6,598$, $df=52,34$, $p<0,001$) do que pessoas SEP. As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser vistas na tabela 12.

4.1.2.4 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente mulheres CEP e SEP

A amostra foi composta de 78 mulheres (100%), sendo que 36 (46,15%) apresentaram EP e 42 (53,85%) não apresentaram. Quando se comparou os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obtivemos que o grupo SEP apresentou maior QSM do que o grupo CEP ($t=2,572$, $df=60,28$, $p=0,014$), enquanto o grupo CEP apresentou maior frequência das variáveis DAIF ($\chi^2=7,258$, $df=1$, $p<0,007$) e HFD ($\chi^2=11,228$, $df=1$, $p<0,001$). Não foi encontrada diferença estatística significativa em relação às outras variáveis estudadas, conforme tabela 10.

Tabela 10 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de mulheres CEP e SEP

	Mulheres CEP	Mulheres SEP	p
Total (n, %)	36 (100)	42 (100)	
Deprimidas (n, %)	28 (77,9)	11 (26,1)	
Controles (n, %)	8 (22,1)	31 (73,9)	
Idade (anos $\pm$ epm)	35,64 (1,18)	36,27 (1,65)	0,756
IMC (Kg/m ² $\pm$ epm)	26,94 (0,91)	25,76 (0,67)	0,290
QSM (média $\pm$ epm)	4,03 (0,46)	6,62 (0,91)	0,014
Estado civil (n, %)			0,240
Casada	18 (50)	20 (47,6)	
Solteira	6 (16,7)	14 (33,4)	
Separada	8 (22,2)	4 (9,5)	
Divorciada	4 (11,1)	4 (9,5)	
Escolaridade (n, %)			0,646
Primeiro grau Incompleto	7 (19,4)	5 (11,9)	
Primeiro grau completo	3 (8,4)	2 (4,8)	
Segundo grau incompleto	0 (0)	1 (2,4)	
Segundo grau completo	10 (27,8)	9 (21,4)	
Terceiro grau incompleto	7 (19,4)	9 (21,4)	
Terceiro grau completo	9 (25)	16 (38,1)	
TS durante o estudo (n, %)	4 (11,1)	2 (4,8)	0,294
Internação durante o estudo (n, %)	2 (5,6)	1 (2,4)	0,467
DAIF (n, %)	23 (63,9)	14 (33,3)	0,007
HFD (n, %)	20 (55,6)	8 (19)	0,001

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família; HFD: História Familiar de Depressão; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após contagem das pontuações obtidas através do IDB, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: 08 (22,1%) mulheres CEP não apresentaram depressão, 02 (5,6%) mulheres CEP apresentaram depressão leve a moderada, 6 (16,7%) depressão moderada a grave e 20 (55,6%) depressão grave, enquanto 31 (73,8%) mulheres SEP não apresentaram depressão, 05 (11,9%) apresentaram depressão leve a moderada, 04 (9,5%) apresentaram depressão moderada a grave e 02 (4,8%) apresentaram depressão grave. Dessa forma, entre as mulheres CEP, 28 (77,9%) eram deprimidas e 8 (22,1%) não eram. Entre as mulheres SEP, 11 (26,2%) eram deprimidas e 31 (73,8%) não eram. Após comparação de mulheres CEP e SEP quanto a intensidade da depressão através da Escala de auto avaliação, verificamos que mulheres CEP obtiveram pontuações mais altas que mulheres SEP ($t=-6,51$, $df=57,85$ $p<0,001$).

Após contagem das pontuações obtidas através da escala HAM-D-17 itens, obteve-se que 08 (22,1%) mulheres não eram deprimidas, nenhuma mulher CEP

apresentou depressão leve, 6 (16,7%) apresentaram depressão moderada, e 22 (61,2%) depressão grave a muito grave, enquanto 31(73,8%) mulheres SEP não apresentaram depressão, 03 (7,1%) mulheres apresentaram depressão leve, 02 (4,8%) depressão moderada e 06 (14,3%), depressão grave a muito grave. Após comparação de casos e controles pelo mesmo teste, obteve-se, novamente, que deprimidas obtiveram pontuações mais altas que controles ($t=-6,03$, $df=76$, $p<0,001$).

Para avaliação da presença ou ausência de traumas na infância comparou-se os subtipos de estresse precoce. Obteve-se que as mulheres CEP apresentaram mais queixas de todos os subtipos de estresse precoce como se segue: Abuso emocional ($t=-8,04$, $df=43,43$, $p<0,001$), abuso físico ($t=-6,18$, $df=38,39$, $p<0,001$), abuso sexual ($t=-3,87$, $df=35,38$, $p<0,001$), negligência emocional ($t=-7,48$, $df=50,70$, $p<0,001$) e negligência física ($t=-5,15$, $df=42,34$, $p<0,001$). As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser vistas na tabela 12.

4.1.2.5 Características sócio-demográficas e clínicas da amostra somente homens CEP e SEP

A amostra foi composta de 26 homens (100%), 10 (38,46%) apresentaram EP e 16 (61,54%) não apresentaram. Ao comparar os dois grupos quanto aos dados sócio-demográficos e clínicos, obtivemos que o grupo de homens CEP apresentou maior frequência das variáveis: internação durante o estudo ($\chi^2=5,43$, $df=1$, $p=0,020$) e TS durante o estudo ($\chi^2= 9,90$, $df=1$, $p= 0,002$). Não foi encontrada diferença estatística em relação às outras variáveis, conforme tabela 11.

Tabela 11 - Comparação dos dados sócio-demográficos e clínicos de homens CEP e SEP

	Homens CEP	Homens SEP	p
Total (n, %)	10 (100)	16 (100)	
Deprimidos (n, %)	08 (80)	05 (31,25)	
Controles (n, %)	02 (20)	11 (68,75)	
Idade (anos $\pm$ epm)	35 (2,10)	31,63 (1,53)	0,198
IMC (Kg/m ² $\pm$ epm)	28,80 (0,87)	27,39 (1,29)	0,436
QSM (média $\pm$ epm)	4,60 (1,02)	7,56 (0,99)	0,059
Estado civil (n, %)			0,523
Casado	4 (40)	7 (43,8)	
Solteiro	5 (50)	8 (50)	
Separado	0 (0)	1 (6,2)	
Divorciado	1 (10)	0 (0)	
Escolaridade (n, %)			0,116
Primeiro grau Incompleto	2 (20)	2 (12,5)	
Primeiro grau completo	0 (0)	0 (0)	
Segundo grau incompleto	2 (20)	0 (0)	
Segundo grau completo	3 (30)	3 (18,8)	
Terceiro grau incompleto	2 (20)	2 (12,5)	
Terceiro grau completo	1 (10)	9 (56,2)	
TS durante o estudo (n, %)	5 (50)	0 (0)	0,002
Internação durante o estudo (n, %)	3 (30)	0 (0)	0,020
DAIF (n, %)	6 (60)	5(31,2)	0,228
HFD (n, %)	7 (70)	5(31,2)	0,105

Nota: IMC: Índice de massa corporal; QSM: Quantidade de salários mínimos; TS: Tentativa de suicídio; DAIF: Doença auto imune na família; HFD: História Familiar de Depressão; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após aplicar a escala IDB, obteve-se as seguintes classificações e porcentagens: 01 (10%) homem CEP apresentou depressão leve a moderada, 01 (10%) depressão moderada a grave e 06 (60%) depressão grave. Em relação aos homens SEP, nenhum apresentou depressão leve a moderada, 03 (18,75%) apresentaram depressão moderada a grave e 2 (12,5%) apresentaram depressão grave. Entre os homens CEP, 8 (80%) eram deprimidos e 2 (20%) não eram. Entre os homens SEP, 5 (31,25%) eram deprimidos e 11 (68,75) não eram. Após comparação de homens CEP e homens SEP quanto a intensidade da depressão através da Escala de auto avaliação, verificamos que homens CEP obtiveram pontuações mais altas que homens SEP ($t=-3,24$, $df=24$, $p=0,003$).

Após contagem das pontuações obtidas através da escala HAM-D-17 itens, obteve-se que nenhum homem CEP apresentou depressão leve, 01 (10%) apresentou depressão moderada e 7 (70%) apresentaram depressão grave a muito grave. Em relação aos homens SEP, nenhum apresentou depressão leve, 02 (12,5%) apresentaram

depressão moderada e 03 (18,75%) apresentaram depressão grave a muito grave. Na amostra CEP, 02 (20%) homens não apresentaram depressão e 08 (80%) apresentaram. Na amostra SEP, 11 (68,75%) não apresentaram depressão e 05 (31,25%) apresentaram. Após comparação de casos e controles verificou-se, novamente, que deprimidos obtiveram pontuações mais altas que controles ($t=-3,09$, $df=24$, $p=0,005$).

Após comparar os subtipos de estresse precoce, obteve-se que homens CEP apresentaram mais queixas dos seguintes subtipos de estresse precoce: abuso emocional ($t=-4,39$, $df=9,78$, $p=0,001$), abuso físico ($t=-2,81$, $df=9,74$, $p=0,019$), negligência emocional ($t=-5,24$, $df=10,93$, $p<0,001$) e negligência física ($t=-4,38$, $df=9,67$, $p=0,001$). As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser vistas na tabela 12.

Após comparar os subtipos de estresse precoce, obteve-se que houve diferença estatística entre os dois grupos. As médias das pontuações dos subtipos de estresse precoce por grupo podem ser vistas na tabela 12.

Tabela 12 - Comparação dos subtipos de estresse precoce para cada amostra estudada

Amostras (n, 100%)	Subtipos de EP (média das pontuações $\pm$ epm)				
	AE	AF	AS	NE	NF
Amostra geral					
D (n=52)	12,96 (0,726)	9,6 (0,665)	7,06 (0,600)	12,88 (0,780)	8,67 (0,475)
C (n=52)	7,54 (0,402)	6,4 (0,301)	5,42 (0,191)	7,98 (0,496)	5,94 (0,286)
p	<0,001	<0,001	0,012	<0,001	<0,001
Amostra mulheres					
D (n=39)	12,67 (0,797)	9,36 (0,736)	7,69 (0,774)	12,28 (0,880)	8,41 (0,517)
C (n=39)	7,87 (0,521)	6,46 (0,373)	5,51 (0,249)	8,18 (0,581)	6,08 (0,372)
p	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	<0,001
Amostra homens					
D (n=13)	13,85 (1,683)	10,31 (1,525)	5,15 (0,154)	14,69 (1,619)	9,46 (1,1071)
C (n=13)	6,54 (0,243)	6,23 (0,469)	5,15 (0,154)	7,38 (0,971)	5,54 (0,243)
p	=0,001	0,023	1,000	=0,001	0,004
Amostra CEP e SEP					
CEP (n=46)	14,22 (0,737)	10,67 (0,698)	7,65 (0,676)	14,52 (0,753)	9,35 (0,533)
SEP (n=58)	7,10 (0,225)	5,88 (0,158)	5,12 (0,055)	7,19 (0,320)	5,69 (0,152)
p	<0,001	<0,001	=0,001	<0,001	<0,001
Amostra mulheres CEP e SEP					
CEP (n=36)	13,89 (0,790)	10,44 (0,744)	8,33 (0,829)	13,86 (0,813)	8,97 (0,593)
SEP (n=42)	7,17 (0,275)	5,74 (0,164)	5,12 (0,610)	7,12 (0,390)	5,76 (0,192)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Amostra homens CEP e SEP					
CEP (n=10)	15,40 (1,887)	11,50 (1,833)	05,20(0,200)	16,90 (1,729)	10,70 (1,165)
SEP (n=16)	6,94 (0,392)	6,25 (0,371)	05,13(0,125)	7,38 (0,562)	5,50 (0,224)
p	=0,001	0,019	0,740	<0,001	=0,001

Nota: EP: estresse precoce; AE: Abuso emocional; AF: abuso físico; AS: Abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: Negligência física; D: deprimidos (as); C: controles; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra

Considerando que as amostras estudadas são não probabilísticas, baseadas nos pacientes e controles cujos resultados estavam disponíveis, foram realizadas comparações dos dados laboratoriais, através do teste t de student, daqueles que se submeteram à coleta do material necessário (sangue, saliva). Com a finalidade de se conhecer o número de pessoas que realizaram a coleta e a média ($\pm epm$) obtida das concentrações de cada variável estudada por grupo, apresentamos as tabelas 13, 14, 15 16, 17 e 18. Quando a amostra não apresentou distribuição normal pelo teste de Shapiro Wilk ou o teste de Kolmogorov-Smirnov , foi realizado o teste não paramétrico de Mann Whitney e apresentada, também, a mediana na tabela.

Tabela 13 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	Deprimido	50	3,10 (0,63)	54,13	0,016
	Controle	45	1,78 (0,14)	41,19	
T4L (ng/dL)	Deprimido	49	1,02 (0,02)	47,96	0,338
	Controle	45	1,00 (0,00)	47,00	
AntiTPO (IU/ml)	Deprimido	50	61,72 (25,21)	54,69	0,004
	Controle	45	12,53 (0,92)	40,57	
AntiTG (IU/ml)	Deprimido	50	110,22 (65,77)	50,18	0,073
	Controle	45	21,16 (1,16)	45,58	
Cortisol (mcg/dl)	Deprimido	47	14,40 (0,87)		0,003
	Controle	44	11,30 (0,55)		
DHEA-s (mcg/dl)	Deprimido	41	120,85 (15,20)		0,012
	Controle	33	174,52 (13,35)		
ACTH (pg/ml)	Deprimido	30	19,87 (2,54)		0,395
	Controle	33	17,21 (1,84)		
CS8 (nmol/L)	Deprimido	35	11,26 (1,02)		0,834
	Controle	29	10,93 (1,17)		
CS23 (nmol/L)	Deprimido	35	4,26 (0,54)		0,767
	Controle	29	4,03 (0,50)		
CSA (nmol/L)	Deprimido	35	12,09 (0,95)		0,712
	Controle	29	12,59 (0,94)		
CS30 (nmol/L)	Deprimido	35	13,40 (1,24)		0,349
	Controle	29	14,90 (0,89)		
CS60 (nmol/L)	Deprimido	35	11,51 (0,96)		0,487
	Controle	29	12,48 (0,98)		
Colesterol total (mg/dl)	Deprimido	49	186,53 (5,62)		0,316
	Controle	41	178,61 (5,33)		
HDL (mg/dl)	Deprimido	48	49,27 (1,59)	40,07	0,051
	Controle	41	52,98 (1,61)	50,77	
LDL (mg/dl)	Deprimido	47	112,70 (4,88)		0,208
	Controle	41	104,29 (4,36)		
VLDL (mg/dl)	Deprimido	48	24,60 (2,02)		0,231
	Controle	41	21,29 (1,80)		
Triglicérides (mg/dl)	Deprimido	48	127,77 (11,58)		0,155
	Controle	41	106,20 (9,03)		
Glicemia (mg/dl)	Deprimido	48	90,48 (1,54)		0,827
	Controle	41	90,02 (1,33)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 14 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	Deprimido	37	2,84 (0,29)	42,39	0,004
	Controle	34	1,82 (0,15)	29,04	
T4L (ng/dL)	Deprimido	36	1,03 (0,03)	35,97	0,331
	Controle	34	1,00 (0,00)	35,00	
AntiTPO (IU/ml)	Deprimido	37	52,49 (21,99)	41,58	0,008
	Controle	34	13,00 (1,18)	29,93	
AntiTG (IU/ml)	Deprimido	37	61,38 (39,34)	38,30	0,027
	Controle	34	20,00 (0,00)	33,50	
Cortisol (mcg/dl)	Deprimido	35	13,77 (0,95)		0,003
	Controle	33	10,42 (0,53)		
DHEA-s (mcg/dl)	Deprimido	31	88,29 (11,10)		<0,001
	Controle	23	156,91 (13,28)		
ACTH (pg/ml)	Deprimido	24	16,38 (1,86)		0,753
	Controle	23	15,48 (2,15)		
CS8 (nmol/L)	Deprimido	29	11,10 (1,15)		0,908
	Controle	20	10,90 (1,28)		
CS23 (nmol/L)	Deprimido	29	4,45 (0,63)		0,629
	Controle	20	4,00 (0,63)		
CSA (nmol/L)	Deprimido	29	12,55 (1,11)		0,839
	Controle	20	12,90 (1,27)		
CS30 (nmol/L)	Deprimido	29	13,76 (1,42)		0,634
	Controle	20	14,70 (1,16)		
CS60 (nmol/L)	Deprimido	29	12,10 (1,10)		0,627
	Controle	20	12,90 (1,13)		
Colesterol total (mg/dl)	Deprimido	37	177,30 (5,25)		0,612
	Controle	30	181,43 (6,25)		
HDL (mg/dl)	Deprimido	37	50,05 (1,85)		0,040
	Controle	30	55,57 (1,82)		
LDL (mg/dl)	Deprimido	36	105,47 (4,60)		0,988
	Controle	30	105,37 (5,18)		
VLDL (mg/dl)	Deprimido	36	20,72 (1,86)		0,948
	Controle	30	20,53 (2,22)		
Triglicérides (mg/dl)	Deprimido	37	115,05 (13,24)		0,470
	Controle	30	102,10 (11,15)		
Glicemia (mg/dl)	Deprimido	37	89,62 (1,74)		0,629
	Controle	30	88,47 (1,54)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 15 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com homens

Variável	Grupos	n	Media (±epm)	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	Deprimido	13	3,85 (2,35)	12,54	0,975
	Controle	11	1,64 (0,31)	12,45	
T4L (ng/dL)	Deprimido	13	1,00 (0,00)		-
	Controle	11	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	Deprimido	13	88,00 (76,00)	13,69	0,264
	Controle	11	11,09 (0,78)	11,09	
AntiTG (IU/ml)	Deprimido	13	249,23 (229,23)	12,46	0,952
	Controle	11	24,73 (4,73)	12,55	
Cortisol (mcg/dl)	Deprimido	12	16,25 (1,96)		0,338
	Controle	11	13,91 (1,27)		
DHEA-s (mcg/dl)	Deprimido	10	221,80 (37,95)		0,888
	Controle	10	215,00 (28,95)		
ACTH (pg/ml)	Deprimido	6	33,83 (8,60)	10,33	0,232
	Controle	10	21,20 (3,39)	07,40	
CS8 (nmol/L)	Deprimido	6	12,00 (2,34)		0,792
	Controle	9	11,00 (2,58)		
CS23 (nmol/L)	Deprimido	6	3,33 (0,80)		0,536
	Controle	9	4,11 (0,84)		
CSA (nmol/L)	Deprimido	6	9,83 (1,14)		0,246
	Controle	9	11,89 (1,15)		
CS30 (nmol/L)	Deprimido	6	11,67 (2,42)		0,175
	Controle	9	15,33 (1,34)		
CS60 (nmol/L)	Deprimido	6	8,67 (1,48)		0,306
	Controle	9	11,56 (1,97)		
Colesterol total mg/dl)	Deprimido	12	215 (13,71)		0,019
	Controle	11	170,91 (10,28)		
HDL (mg/dl)	Deprimido	11	46,64 (3,09)		0,853
	Controle	11	45,91 (2,36)		
LDL (mg/dl)	Deprimido	11	136,36 (12,40)		0,030
	Controle	11	101,36 (8,34)		
VLDL (mg/dl)	Deprimido	12	36,25 (4,54)		0,030
	Controle	11	23,36 (2,94)		
Triglicérides (mg/dl)	Deprimido	11	170,55 (19,69)		0,042
	Controle	11	117,36 (14,62)		
Glicemia (mg/dl)	Deprimido	11	93,36 (3,30)		0,823
	Controle	11	94,27 (2,28)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 16 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra CEP e SEP

Variável	Grupos	n	Media ($\pm$ epm)	#Mediana	p
TSH (μ IU/ml)	SEP	52	1,90 (0,17)	42,83	0,034
	CEP	43	3,16 (0,73)	54,26	
T4L (ng/dL)	SEP	51	1,00 (0,00)		0,323
	CEP	43	1,02 (0,02)		
AntiTPO (IU/ml)	SEP	52	14,50 (1,93)	45,55	0,274
	CEP	43	67,35 (29,21)	50,97	
AntiTG (IU/ml)	SEP	52	21,02 (1,00)	46,29	0,142
	CEP	43	124,88 (76,37)	50,07	
Cortisol (mcg/dl)	SEP	51	12,94 (0,79)	44,41	0,516
	CEP	40	12,85 (0,73)	48,03	
DHEA-s (mcg/dl)	SEP	40	150,43 (13,30)		0,571
	CEP	34	138,15 (17,43)		
ACTH (pg/ml)	SEP	38	17,11 (1,76)	30,12	0,314
	CEP	25	20,56 (2,82)	34,86	
CS8 (nmol/L)	SEP	36	10,67 (1,12)	30,47	0,322
	CEP	28	11,68 (1,00)	35,11	
CS23 (nmol/L)	SEP	36	3,67 (0,47)	29,67	0,161
	CEP	28	4,79 (0,58)	36,14	
CSA (nmol/L)	SEP	36	12,22 (0,96)		0,880
	CEP	28	12,43 (0,92)		
CS30 (nmol/L)	SEP	36	13,86 (0,96)	32,89	0,849
	CEP	28	14,36 (1,33)	32,00	
CS60 (nmol/L)	SEP	36	11,22 (0,89)		0,231
	CEP	28	12,89 (1,06)		
Colesterol total (mg/dl)	SEP	50	181,06 (5,18)		0,597
	CEP	40	185,25 (6,01)		
HDL (mg/dl)	SEP	49	51,78 (1,51)		0,443
	CEP	40	50,00 (1,76)		
LDL (mg/dl)	SEP	49	109,24 (4,20)	45,19	0,775
	CEP	39	108,21 (5,37)	43,63	
VLDL (mg/dl)	SEP	50	20,40 (1,49)	40,84	0,085
	CEP	39	26,51 (2,39)	50,33	
Triglicérides (mg/dl)	SEP	50	101,76 (7,48)	40,17	0,046
	CEP	39	138,44 (13,73)	51,19	
Glicemia (mg/dl)	SEP	50	90,94 (1,42)		0,463
	CEP	39	89,41 (1,48)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 17 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres CEP e SEP

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	SEP	38	2,03 (0,21)	31,50	0,038
	CEP	33	2,73 (0,29)	41,18	
T4L (ng/dL)	SEP	37	1,00 (0,00)	35,00	0,290
	CEP	33	1,03 (0,03)	36,06	
AntiTPO (IU/ml)	SEP	38	15,42 (2,62)	33,67	0,252
	CEP	33	54,48 (24,55)	38,68	
AntiTG (IU/ml)	SEP	38	20,03 (0,03)	34,38	0,110
	CEP	33	66,36 (44,10)	37,86	
Cortisol P (mcg/dl)	SEP	37	11,95 (0,79)	33,00	0,493
	CEP	31	12,39 (0,88)	36,29	
DHEA-s (mcg/dl)	SEP	29	130,41 (14,02)		0,151
	CEP	25	102,56 (12,64)		
ACTH (pg/ml)	SEP	27	14,85 (1,86)	22,22	0,301
	CEP	20	17,40 (2,15)	26,40	
CS8 (nmol/L)	SEP	26	11,00 (1,43)	23,79	0,527
	CEP	23	11,04 (0,87)	26,37	
CS23 (nmol/L)	SEP	26	3,69 (0,57)	22,31	0,155
	CEP	23	4,91 (0,70)	28,04	
CSA (nmol/L)	SEP	26	12,54 (1,27)		0,845
	CEP	23	12,87 (1,06)		
CS30 (nmol/L)	SEP	26	13,42 (1,20)		0,430
	CEP	23	14,96 (1,54)		
CS60 (nmol/L)	SEP	26	11,42 (1,07)		0,181
	CEP	23	13,57 (1,16)		
Colesterol total (mg/dl)	SEP	36	182,11 (5,68)		0,430
	CEP	31	175,71 (5,65)		
HDL (mg/dl)	SEP	36	54,03 (1,73)		0,229
	CEP	31	50,77 (2,07)		
LDL (mg/dl)	SEP	36	108,00 (4,38)	35,94	0,257
	CEP	30	102,33 (5,39)	30,57	
VLDL (mg/dl)	SEP	36	19,89 (1,92)	32,36	0,597
	CEP	30	21,53 (2,12)	34,87	
Triglicérides (mg/dl)	SEP	36	98,94 (9,65)	31,65	0,288
	CEP	31	121,23 (15,34)	36,73	
Glicemia (mg/dl)	SEP	36	89,72 (1,76)		0,575
	CEP	31	88,39 (1,54)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitreoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 18 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de homens CEP e SEP

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	SEP	14	1,57 (0,27)	11,64	0,447
	CEP	10	4,60 (3,05)	13,70	
T4L (ng/dL)	SEP	14	1,00 (0,00)		-
	CEP	10	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	SEP	14	12,00 (0,92)	12,50	1,00
	CEP	10	109,80 (98,91)	12,50	
AntiTG (IU/ml)	SEP	14	23,71 (3,71)	12,32	0,760
	CEP	10	318,00 (298,00)	12,75	
Cortisol (mcg/dl)	SEP	14	15,57 (1,87)		0,655
	CEP	9	14,44 (1,01)		
DHEA-s (mcg/dl)	SEP	11	203,18 (25,96)		0,484
	CEP	9	237,00 (41,74)		
ACTH (pg/ml)	SEP	11	22,64 (3,63)		0,234
	CEP	5	33,20 (10,06)		
CS8 (nmol/L)	SEP	10	09,80 (1,68)		0,209
	CEP	5	14,60 (3,98)		
CS23 (nmol/L)	SEP	10	3,60 (0,83)	7,90	0,900
	CEP	5	4,20 (0,66)	8,20	
CSA (nmol/L)	SEP	10	11,40 (1,10)		0,595
	CEP	5	10,40 (1,33)		
CS30 (nmol/L)	SEP	10	15,00(1,58)		0,230
	CEP	5	11,60 (2,11)		
CS60 (nmol/L)	SEP	10	10,70 (1,70)	8,10	0,902
	CEP	5	9,80 (2,35)	7,80	
Colesterol total (mg/dl)	SEP	14	178,36 (11,70)		0,042
	CEP	9	218,11(13,96)		
HDL (mg/dl)	SEP	13	45,54 (2,40)		0,653
	CEP	9	47,33 (3,21)		
LDL (mg/dl)	SEP	13	112,69 (10,50)		0,381
	CEP	9	127,78 (13,39)		
VLDL (mg/dl)	SEP	14	21,71 (2,05)		<0,001
	CEP	9	43,11 (4,33)		
Triglicérides (mg/dl)	SEP	14	109,00 (10,16)		<0,001
	CEP	8	205,13 (16,83)		
Glicemia (mg/dl)	SEP	14	94,07 (2,20)		0,869
	CEP	8	93,38 (4,00)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.3 Correlação entre Escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA e HHT, anticorpos e bioquímica

Com o intuito de verificar se existe correlação entre as variáveis estudadas e o grau dessa correlação, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Considerando a amostra geral de deprimidos, bem como as subamostras estudadas, ocorreram correlações entre os escores das escalas de avaliação para depressão com os subtipos de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA, HHT e bioquímica (lipidograma e glicemia) conforme a amostra estudada. As correlações podem ser verificadas nas tabelas 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 e 26.

Tabela 19 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e subtipos de estresse precoce na amostra geral de deprimidos

		PIDB	PHAM-D-17	AE	AF	AS	NE	NF
PIDB	r	1,000	0,779**	0,429**	0,468**	0,252	0,379**	0,399**
	p		<0,001	0,001	<0,001	0,072	0,006	0,003
	n	52	52	52	52	52	52	52
PHAM-D-17	r	0,779**	1,000	0,170	0,324*	0,133	0,203	0,323*
	p	<0,001		0,227	0,019	0,346	0,148	0,019
	n	52	52	52	52	52	52	52

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AE: abuso emocional; AF: abuso físico; AS: abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: negligência física; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 20 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e subtipos de estresse precoce na amostra de mulheres deprimidas

		PIDB	PHAM-D-17	AE	AF	AS	NE	NF
PIDB	r	1,000	0,767**	0,388*	0,587**	0,333*	0,428**	0,439**
	p		<0,001	0,015	<0,001	0,038	0,007	0,005
	n	39	39	39	39	39	39	39
PHAM-D-17	r	0,767**	1,000	0,114	0,408**	0,204	0,276	0,406*
	p	<0,001		0,491	0,010	0,213	0,088	0,010
	n	39	39	39	39	39	39	39

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AE: abuso emocional; AF: abuso físico; AS: abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: negligência física; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 21 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão com lipidograma na amostra de homens deprimidos

		PIDB	PHAM-D-17	Col. Total	HDL	LDL	VLDL	Triglicérides
PIDB	r	1,000	0,818**	0,497	0,396	0,187	0,486	0,357
	p		0,001	0,100	0,228	0,581	0,109	0,281
	n	13	13	12	11	11	12	11
PHAM-D-17	r	0,818**	1,000	0,351	-0,057	0,125	0,697*	0,685*
	p	0,001		0,264	0,867	0,714	0,012	0,020
	n	13	13	12	11	11	12	11

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade r: coeficiente de correlação de Pearson, p: nível de significância estatística, n: número de pessoas, *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 22 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e glicemia na amostra de pessoas SEP

		PIDB	PHAM-D-17	AE	AF	AS	NE	NF	Glicemia
PIDB	r	1,000	0,777**	0,537*	0,352	0,006	0,581*	0,045	0,543*
	p		<0,001	0,032	0,182	0,984	0,018	0,869	0,037
	n	16	16	16	16	16	16	16	15
PHAM-D-17	r	0,777**	1,000	0,126	0,208	0,115	0,444	0,140	0,327
	p	<0,001		0,642	0,440	0,672	0,085	0,604	0,235
	n	16	16	16	16	16	16	16	15

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AE: abuso emocional; AF: abuso físico; AS: abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: negligência física; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 23 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e glicemia na amostra de mulheres SEP

		PIDB	PHAM-D-17	AE	AF	AS	NE	NF	Glicemia
PIDB	r	1,000	0,851**	0,651*	0,674*	0,070	0,643*	0,205	0,748*
	p		0,001	0,030	0,023	0,837	0,033	0,546	0,013
	n	11	11	11	11	11	11	11	10
PHAM-D-17	r	0,851**	1,000	0,311	0,296	0,144	0,665*	0,067	0,453
	p	0,001		0,352	0,376	0,673	0,026	0,845	0,188
	n	11	11	11	11	11	11	11	10

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AE: abuso emocional; AF: abuso físico; AS: abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: negligência física; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 24 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce, e hormônio do eixo HHT na amostra de pessoas CEP

		PIDB	PHAM-D-17	AE	AF	AS	NE	NF	T4L
PIDB	r	1,000	0,750**	0,155	0,351*	0,157	0,070	0,247	-0,386*
	p		<0,001	0,367	0,036	0,361	0,686	0,147	0,022
	n	36	36	36	36	36	36	36	35
PHAM-D-17	r	0,750**	1,000	-0,083	0,236	0,050	-0,081	0,220	-0,233
	p	<0,001		0,630	0,165	0,772	0,640	0,197	0,178
	n	36	36	36	36	36	36	36	35

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AE: abuso emocional; AF: abuso físico; AS: abuso sexual; NE: negligência emocional; NF: negligência física; T4L: tetraiodotironina; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 25 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão, subtipos de estresse precoce e DHEA-s na amostra de mulheres CEP

		PIDB	PHAM-D-17	AF	NF	DHEA-s
PIDB	r	1	0,713**	0,487**	0,293	0,337
	p		<0,001	0,009	0,130	0,116
	n	28	28	28	28	23
PHAM-D-17	r	0,713**	1	0,363	0,381*	0,433*
	p	<0,001		0,058	0,045	0,039
	n	28	28	28	28	23

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; AF: abuso físico; NF: negligência física; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 26 - Correlação entre escalas de avaliação para depressão e bioquímica na amostra de homens CEP

		PIDB	PHAM-D-17	HDL	Glicemia
PIDB	r	1,000	0,853**	0,804*	0,852*
	p		0,007	0,029	0,031
	n	8	8	7	6
PHAM-D-17	r	0,853**	1,000	0,331	0,728
	p	0,007		0,468	0,101
	n	8	8	7	6

Nota: PIDB: Pontuação do Inventário de depressão de Beck, PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; HDL: lipoproteína de alta densidade; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: nível de significância estatística; n: número de pessoas; *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.4 Dados laboratoriais: resultados positivos

4.4.1 Amostra geral

Pode-se observar na tabela 13 que houve diferença estatística significativa para as variáveis TSH ($U=818,50$, $Z=-2,41$, $p=0,016$), anticorpos anti TPO ($U=790,50$, $Z=-2,86$, $p=0,004$) e cortisol plasmático ($t=3,02$, $df=77,06$, $p=0,003$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles. Houve, também, diferença estatística significativa para a variável DHEA-s ($t=-2,59$, $df=72$, $p=0,012$), com concentrações séricas maiores em controles do que em deprimidos. Sabe-se que os valores normais de DHEA-s variam conforme a faixa etária e sexo (vide anexo H), porém as amostras selecionadas são homogêneas, conforme teste de Levene, além de serem pareadas e o objetivo do estudo é verificar se há diferença na faixa etária de 18-45 anos, podendo-se, portanto, considerar que o resultado é válido para se realizar inferência estatística para ambos os sexos dentro dessa faixa etária. Pode-se verificar a comparação das médias de cada uma dessas variáveis nas tabelas 27, 28, 29 e 30 respectivamente.

4.4.2 Amostra somente com mulheres

Pode-se observar na tabela 14 que houve diferença estatística significativa para as variáveis TSH ($U=392,50$, $Z=-2,87$, $p=0,004$), anti TPO ($U=422,50$, $Z=-2,67$, $p=0,008$), anti TG ($U=544,00$, $Z=-2,21$, $p=0,027$) e cortisol plasmático ($t=3,08$, $df=52,97$, $p=0,003$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles. Houve, também, diferença estatística significativa para as variáveis DHEA-s ($t=-3,98$, $df=52$, $p<0,001$) e HDL ($t=-2,10$, $df=65$, $p=0,040$), sendo que, para ambas, as concentrações séricas foram maiores em controles do que em deprimidos. As proporções das concentrações de HDL podem ser vistas no gráfico 4 e a comparação das médias de cada uma das variáveis citadas anteriormente são apresentadas nas tabelas 27, 28, 29 e 30. Exceto as médias de antiTG que podem ser visualizadas na tabela 14.

Figura 4 - Comparação das concentrações séricas de HDL em mulheres deprimidas e controles

Nota: HDL: lipoproteína de alta densidade. *p=0,040. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.4.3 Amostra somente com homens

Pode-se observar na tabela 15 que houve diferença estatística significativa para as variáveis colesterol total ($t=2,54$, $df=21$, $p=0,019$), LDL ($t=2,34$, $df=20$, $p=0,030$), VLDL ($t=2,33$, $df=21$, $p=0,030$) e triglicérides ($t=2,17$, $df=20$, $p=0,042$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles. As proporções das concentrações de LDL podem ser vistas no gráfico 5 e a comparação das médias de cada uma das variáveis citadas nas tabelas 31, 32 e 33 respectivamente.

Figura 5 - Comparação das concentrações séricas de LDL em homens deprimidos e controles

Nota: LDL: lipoproteína de baixa densidade. *p=0,030. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.4.4 Amostra CEP e SEP

Pode-se observar na tabela 16 que houve diferença estatística significativa para as variáveis TSH ($U=849,00$, $Z=-2,12$, $p=0,034$), e triglicérides ($U=733,50$, $Z=-2,00$, $p=0,046$). As concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles, vide as médias das concentrações nas tabelas 27 e 33.

4.4.5 Amostra somente mulheres CEP e SEP

Pode-se observar na tabela 17 que houve diferença estatística significativa para a variável TSH ($U=456,00$, $Z=-2,08$, $p=0,038$), com concentrações séricas maiores para mulheres CEP do que SEP, vide a comparação das concentrações médias dessa variável na tabela 27.

4.4.6 Amostra somente homens CEP e SEP

Pode-se observar na tabela 18 que houve diferença estatística significativa para as variáveis colesterol total ($t=-2,16$, $df=21$, $p=0,042$), VLDL ($t=-4,99$, $df=21$, $p<0,001$) e triglicérides ($t=-5,22$, $df=20$, $p<0,001$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em homens CEP do que em homens SEP, vide a comparação das médias de cada uma das variáveis citadas nas tabelas 31, 32 e 33 respectivamente.

Após comparação entre os vários grupos estudados, alguns resultados foram positivos para as mesmas variáveis. Nesse caso, foram construídas tabelas para comparação das médias das concentrações dessas variáveis por grupo estudado, como se pode verificar nas tabelas de números 27 a 33.

Tabela 27 - Comparação das concentrações séricas de TSH presente nas amostras geral, EP e com mulheres

Concentrações séricas de TSH (μ IU/ml)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (50, 100%)	3,10 (0,63)	0,016
Controles (45, 100%)	1,78 (0,14)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (37, 100%)	2,84 (0,29)	0,004
Controles (34, 100%)	1,82 (0,15)	
Amostra EP (n, %)		
CEP (43, 100%)	3,16 (0,73)	0,034
SEP (52, 100%)	1,90 (0,17)	
Amostra mulheres EP		
CEP (33, 100%)	2,73 (0,29)	0,038
SEP (38, 100%)	2,03 (0,21)	

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; a; EP: estresse precoce; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 28 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos anti TPO presentes nas amostras geral e somente com mulheres

Concentrações séricas de Anti TPO (IU/ml)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (50, 100%)	61,72 (25,21)	0,004
Controles (45, 100%)	12,53 (0,92)	
Amostra com mulheres		
Deprimidos (37, 100%)	52,49 (21,99)	0,008
Controles (34, 100%)	13,00 (1,18)	

Nota: TPO: antiperoxidase; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 29 - Comparação das concentrações séricas de Cortisol plasmático presente nas amostras geral e somente com mulheres

Concentrações séricas de Cortisol plasmático (mcg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (47, 100%)	14,40 (0,87)	0,003
Controles (44, 100%)	11,30 (0,55)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (35, 100%)	13,77 (0,95)	0,003
Controles (33, 100%)	10,42 (0,53)	

Nota: n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 30 - Comparação das concentrações séricas de DHEA-s presente nas amostras geral e somente com mulheres

Concentrações séricas de DHEA-s (mcg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (41, 100%)	120,85 (15,20)	0,012
Controles (33, 100%)	174,52 (13,35)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (31, 100%)	88,29 (11,10)	<0,001
Controles (23, 100%)	156,91 (13,28)	

Nota: DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 31 - Comparação das concentrações séricas de Colesterol total presente nas amostras somente com homens

Concentrações séricas de Colesterol total (mg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra com homens (n, %)		
Deprimidos (12, 100%)	215,00 (13,71)	0,019
Controles (11, 100%)	170,91 (10,28)	
Amostra homens EP (n, %)		
CEP (09, 100%)	218,11 (13,96)	0,042
SEP (14, 100%)	178,36 (11,70)	

Nota: EP: estresse precoce; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 32 - Comparação das concentrações séricas de VLDL presente nas amostras somente com homens

Concentrações séricas de VLDL (mg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra com homens (n, %)		
Deprimidos (12, 100%)	36,25 (4,54)	0,030
Controles (11, 100%)	23,36 (2,94)	
Amostra homens EP (n, %)		
CEP (09, 100%)	43,11 (4,33)	<0,001
SEP (14, 100%)	21,71 (2,05)	

Nota: VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; EP: estresse precoce, CEP: com estresse precoce, SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 33 - Comparação das concentrações séricas de Triglicérides presente nas amostras somente com homens e amostra EP

Concentrações séricas de Triglicérides (mg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra com homens (n, %)		
Deprimidos (11, 100%)	170,55 (19,69)	0,042
Controles (11, 100%)	117,36 (14,62)	
Amostra EP (n, %)		
CEP (39, 100%)	138,44 (13,73)	0,046
SEP (50, 100%)	101,76 (7,48)	
Amostra homens EP (n, %)		
CEP (08, 100%)	205,13 (16,83)	<0,001
SEP (14, 100%)	109,00 (10,16)	

Nota: EP: estresse precoce; CEP: com estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Quando se comparou as concentrações de cortisol salivar como área sob a curva (AUC), tanto a AUC 0-30-60 (área sob a curva nos tempos: ao acordar, 30 minutos após acordar e 60 minutos após acordar), quanto a AUC 8-23 (área sob a curva nos tempos 8h e 23h do mesmo dia) considerando todas as amostras estudadas, não foi encontrada diferença entre os grupos.

4.5 Poder do teste

Conforme demonstrado nas tabelas 13 a 18 houve variação no número de pessoas que realizou a coleta de dados por variável estudada. Devido a isso, a probabilidade de encontrar diferença estatística se essa existir, também variou. Foi usado o programa estatístico epi info 7 para realizar o cálculo do poder do teste conforme o n de cada amostra, sendo considerado o nível de significância de 5% e a porcentagem de controles expostos de 17% , ou seja, a prevalência de um indivíduo saudável apresentar depressão ao longo da vida (Blazer, 1999). Veja tabela 34 com os valores mínimo e máximo do poder do teste conforme o n de cada variável para cada amostra.

Tabela 34 - Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas

Primeira coleta de dados				
Amostras	n1	Poder do teste	n2	Poder do teste
Amostra geral				
Deprimido	50	86%	33	69%
Controle	45		30	
Amostra com mulheres				
Deprimida	37	74%	24	55%
Controle	34		23	
Amostra com homens				
Deprimido	13	33,5%	6	18%
Controle	11		9	
Amostra EP				
SEP	52	87%	36	72%
CEP	43		28	
Amostra mulheres EP				
SEP	38	75%	26	59%
CEP	33		23	
Amostra homens EP				
SEP	14	36%	10	25%
CEP	10		05	

Nota: n1: representa o maior número de pessoas por amostra que participaram da primeira coleta de dados; n2: representa o menor número de pessoas por amostra que participaram da primeira coleta de dados; EP: estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Após a primeira coleta de dados a pesquisadora convidava verbalmente e por escrito para a realização de uma segunda coleta de todos os dados já coletados. Habitualmente todos os participantes aceitavam prontamente. Todos foram agendados para comparecimento no ambulatório do HC-UFU após 06 meses da primeira coleta. Quando o paciente não comparecia no dia marcado, a pesquisadora ligava para o mesmo a fim de reagendar o atendimento e verificar possíveis dificuldades para a realização da segunda coleta ou desistência de participação no estudo. As ligações ocorriam por três vezes consecutivas se o participante confirmasse que compareceria à entrevista e se não comparecesse após a terceira tentativa o mesmo era desligado do estudo. Para aqueles que compareceram, procedeu-se à coleta dos dados aplicando a HAM-D-17, a fim de verificar melhora, piora ou estabilização do quadro depressivo e avaliado o quadro clínico geral de cada participante, além disso, procedeu-se a pesagem para verificação do IMC e todos os exames solicitados na primeira coleta foram repetidos. Nessa fase, novamente foi explicado verbalmente e por escrito os procedimentos de coleta de sangue e saliva. Os resultados encontram-se como se segue.

4.6 Segunda coleta de dados

4.6.1 Avaliação Clínica

Em função de que as amostras são estratificadas com número cada vez menor de participantes e sabendo-se que, para cada variável estudada, os resultados sócio-demográficos e clínicos serão diferentes, será descrito apenas os dados mais relevantes para esse momento do estudo.

A estatística foi realizada utilizando-se os dados clínicos obtidos de pessoas deprimidas que realizaram a segunda coleta de dados após um intervalo aproximado de 06 (± 2) meses da primeira coleta.

Entre os deprimidos, 32 (61,54%) dos 52 deprimidos que realizaram a primeira coleta permaneceram no estudo. Para o grupo controle permaneceram os 52 participantes da primeira coleta.

Entre os 20 (38,46%) deprimidos que não realizaram a segunda coleta de material, 14 (26,93%) não foram encontrados no momento da segunda coleta, 03 (5,77%) desistiram do estudo, 01 (1,92%) mudou-se para outro estado, 01 (1,92%) não participou da segunda coleta devido recaída grave do quadro depressivo, inviabilizando a coleta de dados, 01 (1,92%) deprimida engravidou após a primeira coleta.

Considerando os 32 deprimidos participantes da segunda coleta, 27(84,37%) eram do sexo feminino e 05 (15,63%) eram do sexo masculino. Considerando os grupos CEP e SEP, 33 (39,29%) apresentaram EP e 51 (60,71%) não apresentaram. Entre os primeiros, 10 (30,30%) não apresentaram sintomas depressivos e 23 (69,70%) apresentaram; 28 (84,85%) eram do sexo feminino e 05 (15,15%) do sexo masculino. Entre os participantes SEP, 42 (82,35%) não apresentaram sintomas depressivos e 09 (17,65%) apresentaram; 38 (74,51%) eram do sexo feminino e 13 (25,49%) do sexo masculino.

Os dados dos participantes do sexo masculino não foram apresentados porque apenas 1 a 5 homens deprimidos colheram sangue e saliva na amostra de deprimidos com controles e 2 a 5 homens CEP colheram esse material na amostra CEP e SEP.

Ao se comparar o IMC dos participantes das amostras estudadas na segunda coleta, obteve-se que para todas as amostras não houve diferença estatística.

A escala HAM-D-17 foi reaplicada para se verificar melhora, piora ou manutenção dos sintomas depressivos e como isso poderia repercutir nos resultados dos exames laboratoriais. Obteve-se que, em todas as amostras, as pontuações foram maiores para os casos como se segue:

1- Amostra geral de deprimidos com controles ($t=8,72$, $df=33,20$, $p<0,001$). Nessa amostra, dos 32 deprimidos, 14 (43,75%) deprimidos apresentaram depressão grave a muito grave, 9 (28,12%) apresentaram depressão leve, 5 (15,63%) depressão moderada, e 4 (12,5%) pontuaram como não deprimidos.

2- Amostra de mulheres deprimidas com controles ($t=7,87$, $df=27,99$, $p<0,001$), das 27 deprimidas, 13 (48,15%) apresentaram depressão grave a muito grave, 8 (29,63%) apresentaram depressão leve, 3 (11,11%) apresentaram depressão moderada e 3 (11,11%) não pontuaram para sintomas depressivos.

3- Amostra EP ($t=-5,12$, $df=42,21$, $p<0,001$), dos 32 participantes, 23 (71,87%) deprimidos apresentaram EP, desses, 11 (47,83%) apresentaram depressão grave a muito grave, 5 (21,74%) apresentaram depressão moderada e outros 5 (21,74%) depressão leve, 2 (8,69%) não pontuaram para depressão. Ainda nessa amostra, 9 (28,13%) dos 32 participantes não apresentaram EP, desses, 2 (22,22%) apresentaram depressão grave a muito grave, 4 (44,44%) apresentaram depressão leve, 1 (11,11%) depressão moderada e 2 (22,22%) não apresentaram sintomas depressivos.

4- Amostra de mulheres deprimidas EP ($t=-4,84$, $df=36,61$, $p<0,001$), das 27 mulheres deprimidas, 20 (74,07%) apresentaram EP, dessas, 11 (55%) apresentaram depressão grave a muito grave, 4 (20%) apresentaram depressão leve, 3 (15%) depressão moderada e 2 (10%) não pontuaram para depressão. Ainda, entre as 27 mulheres, 7 (25,93%) não apresentaram EP, dessas, 4 (57,14%) apresentaram depressão leve, 2 (28,57%) apresentaram depressão grave a muito grave e 1 (14,29%) não apresentou depressão moderada.

4.6.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra

A estatística foi realizada utilizando-se os dados laboratoriais obtidos de pessoas deprimidas que realizaram a segunda coleta de sangue e saliva após um

intervalo aproximado de 06 (± 2 meses) da primeira e, para o grupo controle, permaneceram os dados da primeira coleta, sendo considerados os 52 participantes.

Foram realizadas comparações dos dados laboratoriais, através do teste t de student, daqueles que se submeteram à coleta do material necessário (sangue, saliva). Com a finalidade de se conhecer o número de pessoas que realizaram a coleta e a média ($\pm epm$) obtida das concentrações de cada variável estudada por grupo, apresentamos as tabelas 35, 36, 37 e 38. Quando a amostra não apresentou distribuição normal pelo teste de Shapiro Wilk, foi realizado o teste não paramétrico de Mann Whitney e apresentada, também, a mediana na tabela. A tabela para apresentação dos grupos de somente homens deprimidos e aquela de homens SEP e CEP não foi disponibilizada porque a amostra de deprimidos foi composta de n muito pequeno.

Tabela 35 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	Deprimido	32	2,72 (0,38)	44,34	0,060
	Controle	45	1,78 (0,14)	35,20	
T4L (ng/dL)	Deprimido	32	1,00 (0,00)		-
	Controle	45	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	Deprimido	32	57,16 (22,56)	49,25	<0,001
	Controle	45	12,53 (0,92)	31,71	
AntiTG (IU/ml)	Deprimido	32	94,09 (45,66)	41,38	0,066
	Controle	45	21,16 (1,16)	37,31	
Cortisol (mcg/dl)	Deprimido	32	14,88 (1,08)		0,005
	Controle	44	11,30 (0,55)		
DHEA-s (mcg/dl)	Deprimido	12	99,42 (16,21)		0,003
	Controle	33	174,52 (13,35)		
ACTH (pg/ml)	Deprimido	12	18,92 (2,62)	26,04	0,348
	Controle	33	17,21 (1,84)	21,89	
CS8 (nmol/L)	Deprimido	11	16,36 (2,27)	27,41	0,021
	Controle	29	10,93 (1,17)	17,88	
CS23 (nmol/L)	Deprimido	11	5,73 (0,86)		0,088
	Controle	29	4,03 (0,50)		
CSA (nmol/L)	Deprimido	11	15,45 (1,35)		0,106
	Controle	29	12,59 (0,94)		
CS30 (nmol/L)	Deprimido	11	18,64 (1,58)		0,038
	Controle	29	14,90 (0,89)		
CS60 (nmol/L)	Deprimido	11	18,91 (2,44)		0,005
	Controle	29	12,48 (0,98)		
Colesterol total (mg/dl)	Deprimido	31	189,03 (8,66)		0,286
	Controle	41	178,61 (5,33)		
HDL (mg/dl)	Deprimido	31	49,52 (1,66)		0,145
	Controle	41	52,98 (1,61)		
LDL (mg/dl)	Deprimido	30	113,37 (7,89)	39,12	0,276
	Controle	41	104,29 (4,36)	33,72	
VLDL (mg/dl)	Deprimido	28	24,96 (2,74)	38,04	0,298
	Controle	41	21,29 (1,80)	32,93	
Triglicérides (mg/dl)	Deprimido	31	122,68 (13,83)	38,56	0,467
	Controle	41	106,20 (9,03)	34,94	
Glicemia (mg/dl)	Deprimido	30	89,50 (1,49)		0,796
	Controle	41	90,02 (1,33)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 36 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres deprimidas da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	Deprimido	27	2,89 (0,43)	35,67	0,052
	Controle	34	1,82 (0,15)	27,29	
T4L (ng/dL)	Deprimido	27	1,00 (0,00)		-
	Controle	34	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	Deprimido	27	64,44 (26,57)	38,02	0,002
	Controle	34	13,00 (1,18)	25,43	
AntiTG (IU/ml)	Deprimido	27	107,81 (53,85)	33,52	0,021
	Controle	34	20 (0)	29,00	
Cortisol (mcg/dl)	Deprimido	27	14,74 (1,25)	37,00	0,003
	Controle	33	10,42 (0,53)	25,18	
DHEA-s (mcg/dl)	Deprimido	11	97,64 (17,65)		0,014
	Controle	23	156,91 (13,28)		
ACTH (pg/ml)	Deprimido	11	20,18 (2,52)		0,196
	Controle	23	15,48 (2,15)		
CS8 (nmol/L)	Deprimido	10	16,80 (2,46)		0,026
	Controle	20	10,90 (1,28)		
CS23 (nmol/L)	Deprimido	10	5,80 (0,95)		0,117
	Controle	20	4,00 (0,63)		
CSA (nmol/L)	Deprimido	10	15,10 (1,44)		0,296
	Controle	20	12,90 (1,27)		
CS30 (nmol/L)	Deprimido	10	18,30 (1,70)		0,088
	Controle	20	14,70 (1,16)		
CS60 (nmol/L)	Deprimido	10	19,20 (2,68)		0,051
	Controle	20	12,90 (1,13)		
Colesterol total (mg/dl)	Deprimido	26	186,58 (9,61)		0,647
	Controle	30	181,43 (6,25)		
HDL (mg/dl)	Deprimido	26	51,42 (1,67)		0,103
	Controle	30	55,57 (1,82)		
LDL (mg/dl)	Deprimido	26	111,50 (8,65)		0,533
	Controle	30	105,37 (5,18)		
VLDL (mg/dl)	Deprimido	24	24,04 (3,04)		0,345
	Controle	30	20,53 (2,22)		
Triglicérides (mg/dl)	Deprimido	26	107,54 (11,18)		0,733
	Controle	30	102,10 (11,15)		
Glicemia (mg/dl)	Deprimido	25	89,36 (1,74)		0,702
	Controle	30	88,47 (1,54)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 37 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra CEP e SEP da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Media (±epm)	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	SEP	46	2,00 (0,24)	36,23	0,160
	CEP	31	2,42 (0,27)	43,11	
T4L (ng/dL)	SEP	46	1,00 (0,00)		-
	CEP	31	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	SEP	46	15,07 (1,57)	37,41	0,393
	CEP	31	54,84 (23,41)	41,35	
AntiTG (IU/ml)	SEP	46	21,13 (1,13)	37,29	0,056
	CEP	31	96,48 (47,09)	41,53	
Cortisol (mcg/dl)	SEP	46	12,04 (0,65)	35,76	0,179
	CEP	30	13,97 (1,08)	42,70	
DHEA-s (mcg/dl)	SEP	33	153,39 (11,97)		0,879
	CEP	12	157,50 (30,29)		
ACTH (pg/ml)	SEP	33	16,39 (1,91)	20,50	0,034
	CEP	12	21,17 (1,92)	29,88	
CS8 (nmol/L)	SEP	29	10,93 (1,05)		0,080
	CEP	11	16,36 (2,67)		
CS23 (nmol/L)	SEP	29	4,21 (0,50)		0,288
	CEP	11	5,27 (0,93)		
CSA (nmol/L)	SEP	29	13,31 (0,97)		0,897
	CEP	11	13,55 (1,40)		
CS30 (nmol/L)	SEP	29	15,69 (0,89)		0,645
	CEP	11	16,55 (1,88)		
CS60 (nmol/L)	SEP	29	13,79 (1,24)	19,97	0,637
	CEP	11	15,45 (2,12)	21,91	
Colesterol total (mg/dl)	SEP	43	179,49 (5,47)		0,264
	CEP	28	190,57 (8,84)		
HDL (mg/dl)	SEP	43	51,35 (1,52)		0,755
	CEP	28	52,11 (1,89)		
LDL (mg/dl)	SEP	43	107,33 (4,33)		0,711
	CEP	27	110,89 (8,53)		
VLDL (mg/dl)	SEP	42	20,52 (1,70)	31,44	0,104
	CEP	26	26,50 (2,94)	39,44	
Triglicérides (mg/dl)	SEP	43	103,70 (8,49)	34,05	0,323
	CEP	28	128,32 (15,25)	39,00	
Glicemia (mg/dl)	SEP	43	89,72 (1,28)		0,922
	CEP	27	89,52 (1,58)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 38 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres CEP e SEP da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	SEP	35	2,09 (0,30)	28,43	0,163
	CEP	26	2,58 (0,31)	34,46	
T4L (ng/dL)	SEP	35	1,00 (0,00)		-
	CEP	26	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	SEP	35	15,49 (1,98)	29,30	0,330
	CEP	26	63,08 (27,69)	33,29	
AntiTG (IU/ml)	SEP	35	20,00 (0,00)	29,00	0,017
	CEP	26	111,19 (55,85)	33,69	
Cortisol (mcg/dl)	SEP	35	11,34 (0,70)	27,89	0,167
	CEP	25	13,80 (1,29)	34,16	
DHEA-s (mcg/dl)	SEP	24	145,04 (14,25)		0,335
	CEP	10	120,20 (19,22)		
ACTH (pg/ml)	SEP	24	15,25 (2,11)		0,109
	CEP	10	21,20 (2,30)		
CS8 (nmol/L)	SEP	21	11,57 (1,25)		0,121
	CEP	09	15,89 (2,95)		
CS23 (nmol/L)	SEP	21	4,29 (0,60)		0,383
	CEP	09	5,33 (1,14)		
CSA (nmol/L)	SEP	21	13,52 (1,21)		0,867
	CEP	09	13,89 (1,70)		
CS30 (nmol/L)	SEP	21	15,62 (1,06)		0,674
	CEP	09	16,56 (2,31)		
CS60 (nmol/L)	SEP	21	14,62 (1,52)	15,50	1,000
	CEP	09	15,89 (2,43)	15,50	
Colesterol total (mg/dl)	SEP	33	181,97 (6,20)		0,693
	CEP	23	186,48 (10,28)		
HDL (mg/dl)	SEP	33	53,73 (1,70)		0,937
	CEP	23	53,52 (1,92)		
LDL (mg/dl)	SEP	33	107,70 (4,97)	28,80	0,868
	CEP	23	108,96 (9,57)	28,07	
VLDL (mg/dl)	SEP	32	20,25 (2,06)	25,73	0,319
	CEP	22	24,77 (3,31)	30,07	
Triglicérides (mg/dl)	SEP	33	102,55 (10,25)	28,33	0,927
	CEP	23	107,61 (12,45)	28,74	
Glicemia (mg/dl)	SEP	33	88,82 (1,48)		0,954
	CEP	22	88,95 (1,84)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.7 Correlação entre Escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA e HHT e anticorpo

A escala de avaliação para depressão HAM-17 foi reaplicada nas pessoas deprimidas que realizaram a segunda coleta de dados para verificar a intensidade dos sintomas depressivos nessa fase do estudo.

Com o intuito de verificar se existe correlação entre as variáveis estudadas e o grau dessa correlação, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) e, se necessário, o coeficiente de correlação de Spearman (ρ).

Considerando a amostra geral de deprimidos, bem como as subamostras estudadas, ocorreram correlações entre os escores das escalas de avaliação para depressão com os subtipos de estresse precoce, hormônios dos eixos HHA e HHT, anticorpo e lipidograma, conforme a amostra estudada. As correlações podem ser visualizadas nas tabelas 39, 40, 41 e 42.

Tabela 39 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce e hormônios na amostra geral de deprimidos da segunda coleta de dados

		PHAM-D-17-2ºcoleta	NF	TSH	CortisolP	DHEA-s	ACTH	CSA
PHAM-D-17-2ºcoleta	r	1,000	0,407*	0,065	-0,171	0,746**	-0,300	-0,174
	p		0,021	0,722	0,351	0,005	0,344	0,608
	n	32	32	32	32	12	12	11
NF	r	0,407*	1,000	-0,303	-0,225	0,574	-0,197	0,232
	p	0,021		0,092	0,216	0,051	0,540	0,492
	n	32	32	32	32	12	12	11
TSH	ρ	0,060	-0,303	1,000	-0,326	-0,104	0,141	-0,632*
	p	0,745	0,092		0,068	0,748	0,662	0,037
	n	32	32	32	32	12	12	11
CortisolP	r	-0,171	-0,225	-0,326	1,000	-0,690*	0,020	0,312
	p	0,351	0,216	0,068		0,013	0,950	0,351
	n	32	32	32	32	12	12	11
DHEA-s	r	0,746**	0,574	-0,104	-0,690*	1,000	-0,600*	-0,243
	p	,005	0,051	0,748	0,013		0,039	0,472
	n	12	12	12	12	12	12	11
ACTH	ρ	-0,300	-0,197	0,141	0,020	-0,604*	1,000	0,040
	p	0,344	0,540	0,662	0,950	0,038		0,907
	n	12	12	12	12	12	12	11

Nota: PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; NF: negligência física; TSH: Hormônio estimulador da tireóide; Cortisol P: cortisol plasmático; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CSA: cortisol salivar ao acordar; r: coeficiente de correlação de Pearson, p: nível de significância estatística, n: número de pessoas, *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 40 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce e hormônios na amostra de mulheres deprimidas

		PHAM-D-17-2ºcoleta	NF	CortisolP	DHEA-s	ACTH
PHAM-D-17-2ºcoleta	r	1,000	0,479*	-0,220	0,751**	-0,347
	p		0,012	0,269	0,008	0,295
	n	27	27	27	11	11
NF	r	0,479*	1,000	-0,318	0,603*	-0,315
	p	0,012		0,106	0,050	0,346
	n	27	27	27	11	11
CortisolP	p	-0,220	-0,318	1,000	-0,661*	0,120
	p	0,269	0,106		0,027	0,724
	n	27	27	27	11	11
DHEA-s	r	0,751**	0,603*	-0,724*	1,000	-0,629*
	p	0,008	0,050	0,012		0,038
	n	11	11	11	11	11
ACTH	p	-0,347	-0,315	0,120	-0,644*	1,000
	p	0,295	0,346	0,724	0,033	
	n	11	11	11	11	11

Nota: PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; NF: negligência física; Cortisol P: cortisol plasmático; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: coeficiente de correlação de Spearman, p: nível de significância estatística, n: número de pessoas, *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 41 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, cortisol plasmático e DHEA-s na amostra de pessoas CEP

		PHAM-D-17-2ºcoleta	CortisolP	DHEA-s
PHAM-D-17-2ºcoleta	r	1,000	-0,147	0,839**
	p		0,502	0,009
	n	23	23	8
CortisolP	p	-0,147	1,000	-0,802*
	p	0,502		0,017
	n	23	23	8

Nota: PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; Cortisol P: cortisol plasmático; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: coeficiente de correlação de Spearman, p: nível de significância estatística, n: número de pessoas, *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 42 - Correlação entre escala de avaliação para depressão, subtipo de estresse precoce, hormônios e anticorpo na amostra de mulheres CEP

		PHAM-D-17-2ºcoleta	NF	antiTPO	CortisolP	DHEA-s
PHAM-D-17-2ºcoleta	r	1	0,482*	-0,484*	-0,156	0,839**
	p		0,032	0,030	0,513	0,009
	n	20	20	20	20	8
NF	r	0,482*	1,000	-0,270	-0,368	0,710*
	p	0,032		0,250	0,111	0,049
	n	20	20	20	20	8
antiTPO	p	-0,498*	-0,270	1,000	-0,020	-0,385
	p	0,026	0,250		0,934	0,346
	n	20	20	20	20	8
CortisolP	p	-0,156	-0,368	-0,020	1,000	-0,802*
	p	0,513	0,111	0,934		0,017
	n	20	20	20	20	8

Nota: PHAM-D-17: Pontuação da escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens; NF: negligência física; AntiTPO: anticorpo antiperoxidase; Cortisol P: cortisol plasmático; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; r: coeficiente de correlação de Pearson; p: coeficiente de correlação de Spearman; p: nível de significância estatística, n: número de pessoas, *Correlação significativa $p < 0,05$, ** Correlação significativa $p < 0,001$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.8 Dados laboratoriais: resultados positivos

4.8.1 Amostra geral

Pode-se observar na tabela 35 que houve diferença estatística significativa para as variáveis anti TPO ($U=392,00$, $Z=-3,82$, $p < 0,001$), cortisol plasmático ($t=2,96$, $df=47,06$, $p=0,005$), CS8 ($U=83,5$, $Z=-2,31$, $p=0,021$), CS30 ($t=2,14$, $df=38$, $p=0,038$) e CS60 ($t=2,95$, $df=38$, $p=0,005$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles. Houve, também, diferença estatística significativa para a variável DHEA-s ($t=-3,09$, $df=43$, $p=0,003$), com concentrações séricas maiores em controles do que em deprimidos. A comparação das médias de cada uma das variáveis citadas são apresentadas nas tabelas 43, 45, 47 e 46 respectivamente, exceto as variáveis C30 e C60 em que as proporções das concentrações podem ser vistas nos gráficos 6 e 7.

Após comparar as concentrações de cortisol salivar como AUC, obteve-se diferença estatística significativa como se segue: AUC8-23 ($U=90$, $Z=-2,11$, $p=0,035$), AUC 0-30-60 ($t=2,13$, $df=38$, $p=0,040$), com concentrações maiores em deprimidos que controles.

Houve diferença estatística ao se comparar a AUC nos tempos citados quando se comparou outras amostras da segunda coleta de dados e quando se realizou o pareamento dos deprimidos da primeira e segunda coleta de dados. A comparação dessas médias pode ser visualizada nas tabelas 61 e 62

Figura 6 - Comparação das concentrações de cortisol salivar 30 minutos após acordar em deprimidos e controles

Nota: * $p=0,038^*$. Lúcia H. M. Vilela.

Figura 7 - Comparação das concentrações de cortisol salivar 60 minutos após acordar em deprimidos e controles

Nota: * $p=0,005^*$. Lúcia H. M. Vilela.

4.8.2 Amostra somente com mulheres

Pode-se verificar na tabela 36 que houve diferença estatística significativa para as variáveis anti TPO ($U=269,50$, $Z=-3,09$, $p=0,002$), anti TG ($U=391,00$, $Z=-2,30$, $p=0,021$), cortisol plasmático ($t=3,17$, $df=35,21$, $p=0,003$) e CS8 ($t=2,35$, $df=28$, $p=0,026$). Em relação a essas variáveis as concentrações séricas foram maiores em deprimidos do que em controles. Houve, também, diferença estatística significativa para a variável DHEA-s ($t=-2,60$, $df=32$, $p=0,014$), sendo que a concentração sérica foi maior em controles do que em deprimidos. A comparação das médias de cada uma das variáveis citadas são apresentadas nas tabelas 43, 44, 45 e 47 respectivamente. Após comparação da AUC8-23 obteve-se que as concentrações de cortisol salivar dos deprimidos foi maior que as dos controles ($t=2,27$, $df=28$, $p=0,031$), vide tabela 61.

4.8.3 Amostra CEP e SEP

Pode-se observar na tabela 37 que houve diferença estatística significativa para a variável ACTH ($U=115,50$, $Z=-2,12$, $p=0,034$), com concentrações plasmáticas maiores em pessoas CEP do que aquelas SEP, vide Figura 8. As concentrações de cortisol salivar tenderam a ser maiores em deprimidos do que em controles na forma AUC8-23 ($t=-1,98$, $df=38$, $p=0,055$).

Figura 8 - Comparação das concentrações plasmáticas de ACTH em pessoas SEP e CEP

Nota: * $p=0,034$ *. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.8.4 Amostra somente mulheres CEP e SEP

Pode-se observar na tabela 38 que houve diferença estatística significativa para a variável anti TG ($U=385,00$, $Z=-2,38$, $p=0,017$), com concentrações séricas maiores em indivíduos CEP do que aqueles SEP, vide tabela 44 .

Não foi encontrada diferença entre os grupos quando se comparou as concentrações de cortisol salivar na forma de AUC8-23 e AUC0-30-60.

Após comparação entre os vários grupos estudados, alguns resultados foram positivos para as mesmas variáveis. Nesse caso, foram construídas tabelas para comparação das médias por grupo estudado, como se pode verificar nas tabelas 43 a 47.

Tabela 43 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos anti TPO presentes na amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles da segunda coleta de dados

Concentrações séricas de Anti TPO (IU/ml)		
Amostras	Média (±epm)	p
Amostra geral (n,%)		
Deprimidos (32, 100%)	57,16 (22,56)	<0,001
Controles (45, 100%)	12,53 (0,92)	
Amostra com mulheres (n,%)		
Deprimidos (27, 100%)	64,44 (26,57)	0,002
Controles (34, 100%)	13,00 (1,18)	

Nota: TPO: antiperoxidase; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média, p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 44 - Comparação das concentrações séricas de Anticorpos antiTG nas amostras somente com mulheres

Concentrações séricas de anticorpos Anti TG (IU/ml)		
Amostras	Média (±epm)	p
Amostra com mulheres (n,%)		
Deprimidas (27, 100%)	107,81 (53,85)	0,021
Controles (34, 100%)	20,00 (0,00)	
Amostra mulheres EP (n,%)		
CEP (26, 100%)	111,19 (55,85)	0,017
SEP (35, 100%)	20,00 (0,00)	

Nota: antiTG: antitireoglobulina; EP: estresse precoce; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média, p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 45 - Comparação das concentrações de Cortisol plasmático presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles

Concentrações séricas de Cortisol plasmático (mcg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (32, 100%)	14,88 (1,08)	0,005
Controles (44, 100%)	11,30 (0,55)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (27, 100%)	14,74 (1,25)	0,003
Controles (33, 100%)	10,42 (0,53)	

Nota: n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 46 - Comparação das concentrações séricas de DHEA-s presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles

Concentrações séricas de DHEA-s (mcg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (12, 100%)	99,42 (16,21)	0,003
Controles (33, 100%)	174,52 (13,35)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (11, 100%)	97,64 (17,65)	0,014
Controles (23, 100%)	156,91 (13,28)	

Nota: DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 47 - Comparação das concentrações de Cortisol salivar as 8h presente nos grupos da amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles

Concentrações de CS8 (nmol/L)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
Deprimidos (11, 100%)	16,36 (2,27)	0,021
Controles (29, 100%)	10,93 (1,17)	
Amostra com mulheres (n, %)		
Deprimidas (10, 100%)	16,80 (2,46)	0,026
Controles (20, 100%)	10,90 (1,28)	

Nota: CS8: Cortisol salivar as 8h; n: número de pessoas; erro padrão da média p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.9 Poder do teste

Veja os valores mínimo e máximo do poder do teste conforme o n de cada variável para cada amostra na tabela 48.

Tabela 48 - Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas

Segunda coleta de dados				
Amostras	n1	Poder do teste	n2	Poder do teste
Amostra geral				
Deprimido	32	68%	11	30%
Controle	45		29	
Amostra com mulheres				
Deprimida	27	61%	10	28%
Controle	34		20	
Amostra EP				
SEP	46	67%	29	30,5%
CEP	31		11	
Amostra mulheres EP				
SEP	35	59%	21	25,5%
CEP	26		09	

Nota: n1: representa o maior número de pessoas por amostra que participaram da segunda coleta de dados; n2: representa o menor número de pessoas por amostra que participaram da segunda coleta de dados; EP: estresse precoce; SEP: sem estresse precoce; CEP: com estresse precoce. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.10 Pareamento - comparação dos dados da primeira coleta de dados com os da segunda coleta da amostra de deprimidos

4.10.1 Avaliação Clínica

Os resultados sócio-demográficos e clínicos serão diferentes para cada variável estudada, devido a isso será descrito apenas os dados mais relevantes para esse momento do estudo.

Ao comparar o IMC de todas as amostras estudadas nessa fase do estudo, obteve-se que não houve diferença estatística significativa para qualquer das amostras.

Em relação a intensidade dos sintomas depressivos, detectada através da reaplicação da HAM-D-17, obteve-se que, exceto para a amostra de mulheres deprimidas SEP, na qual não se observou diferença estatística após comparação da primeira coleta de dados com a segunda, em todas as outras amostras, houve diferença estatística significativa com pontuações maiores para os deprimidos que realizaram a

primeira coleta de dados em relação aqueles que realizaram a segunda, como se segue. Amostra geral de deprimidos da primeira e segunda coleta de dados ($t=4,96$, $df=31$, $p<0,001$); amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e segunda coleta de dados ($t=4,05$, $df=26$, $p<0,001$); amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados ($t=-2,84$, $df=8$, $p=0,022$); amostra de deprimidos CEP da primeira e segunda coleta de dados ($t=4,13$, $df=22$, $p<0,001$); amostra de mulheres deprimidas CEP da primeira e segunda coleta de dados ($t=3,55$, $df=19$, $p=0,002$).

4.10.2 Dados Laboratoriais: média das concentrações de cada variável por amostra

Foram realizadas comparações dos dados laboratoriais, através do teste t de student pareado, dos deprimidos que se submeteram à coleta do material necessário (sangue, saliva). Com a finalidade de se conhecer o número de pessoas que realizaram a coleta e a média ($\pm epm$) obtida das concentrações de cada variável estudada por grupo, apresentamos as tabelas 49, 50, 51 e 52, 53 e 54. Quando a amostra não apresentou distribuição normal pelo teste de Shapiro Wilk, foi realizado o teste não paramétrico de wilcoxon e apresentada, também, a mediana na tabela. Dessa forma, pretende-se conhecer se houve alteração significativa das concentrações dos hormônios, anticorpos e bioquímica estudados, comparando os valores dessas variáveis no tempo zero com aqueles da segunda coleta que ocorreu em torno de 06 (± 2) meses da primeira. A comparação do IMC entre os grupos resultou em nenhuma diferença estatística e ao se comparar a HAM-D-17 resultou em diferença estatística significativa com diminuição das médias da intensidade dos sintomas depressivos daqueles que realizaram a segunda coleta de dados para todas as amostras que serão apresentadas ($p<0,001$), exceto para a amostra de mulheres deprimidas SEP.

Não foram apresentados os resultados quando os grupos eram compostos apenas pelo sexo masculino devido número de sujeitos muito pequeno, ou seja, quando se comparou sexo masculino SEP da 1ª coleta de dados com aqueles da 2ª coleta, o n variou de 1 a 2 participantes e quando se comparou sexo masculino CEP 1ª coleta com 2ª coleta, o n variou de 0 a 3 participantes. Foram considerados para fins de estatística apenas as variáveis cujo número de sujeitos para a amostra foi de no mínimo 7. Quando o n foi menor, a tabela não foi apresentada ou foi apresentada parcialmente, considerando apenas as variáveis com $n \geq 7$.

Tabela 49 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra geral de deprimidos da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	D 1ª coleta	32	2,56 (0,33)	7,78	0,487
	D 2ª coleta	32	2,72 (0,38)	11,22	
T4L (ng/dL)	D 1ª coleta	31	1,03 (0,32)	1,00	0,317
	D 2ª coleta	31	1,00 (0,00)	0,00	
AntiTPO (IU/ml)	D 1ª coleta	32	58,09 (25,31)	11,56	0,166
	D 2ª coleta	32	57,16 (22,56)	12,23	
AntiTG (IU/ml)	D 1ª coleta	32	67,84 (45,75)	2,33	0,463
	D 2ª coleta	32	94,09 (45,66)	4,67	
Cortisol (mcg/dl)	D 1ª coleta	31	14,61 (0,99)		0,656
	D 2ª coleta	31	15,10 (1,09)		
DHEA-s (mcg/dl)	D 1ª coleta	12	85,58 (12,71)	7,50	0,060
	D 2ª coleta	12	99,42 (16,21)	6,30	
ACTH (pg/ml)	D 1ª coleta	11	17,55 (2,86)		0,980
	D 2ª coleta	11	17,64 (2,51)		
CS8 (nmol/L)	D 1ª coleta	11	09,45 (0,70)	1,00	0,004
	D 2ª coleta	11	16,36 (2,67)	6,50	
CS23 (nmol/L)	D 1ª coleta	11	3,45 (0,79)		0,037
	D 2ª coleta	11	5,73 (0,86)		
CSA (nmol/L)	D 1ª coleta	11	12,00 (1,49)		0,094
	D 2ª coleta	11	15,45 (1,35)		
CS30 (nmol/L)	D 1ª coleta	11	11,64 (1,94)		0,011
	D 2ª coleta	11	18,64 (1,58)		
CS60 (nmol/L)	D 1ª coleta	11	11,55 (1,16)		0,011
	D 2ª coleta	11	18,91 (2,44)		
Colesterol total (mg/dl)	D 1ª coleta	31	183,13 (8,18)		0,283
	D 2ª coleta	31	189,03 (8,66)		
HDL (mg/dl)	D 1ª coleta	31	48,32(1,92)	16,45	0,251
	D 2ª coleta	31	49,52 (1,66)	14,24	
LDL (mg/dl)	D 1ª coleta	29	109,59 (6,38)		0,364
	D 2ª coleta	29	114,03 (8,14)		
VLDL (mg/dl)	D 1ª coleta	27	20,70 (2,23)		0,288
	D 2ª coleta	27	23,81 (2,58)		
Triglicérides (mg/dl)	D 1ª coleta	31	119,13 (15,45)		0,771
	D 2ª coleta	31	122,68 (13,83)		
Glicemia (mg/dl)	D 1ª coleta	30	90,17 (1,96)		0,686
	D 2ª coleta	30	89,50 (1,49)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; D: deprimido; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 50 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	D 1ª coleta	27	2,78 (0,38)	7,67	0,714
	D 2ª coleta	27	2,89 (0,43)	10,50	
T4L (ng/dL)	D 1ª coleta	26	1,04 (0,38)	1,00	0,317
	D 2ª coleta	26	1,00 (0,00)	0,00	
AntiTPO (IU/ml)	D 1ª coleta	27	66,19 (29,82)	9,88	0,331
	D 2ª coleta	27	64,44 (26,57)	10,92	
AntiTG (IU/ml)	D 1ª coleta	27	76,70 (53,88)	2,33	0,463
	D 2ª coleta	27	107,81(53,85)	4,67	
Cortisol (mcg/dl)	D 1ª coleta	26	14,50 (1,13)		0,691
	D 2ª coleta	26	15,00 (1,27)		
DHEA-s (mcg/dl)	D 1ª coleta	11	81,45 (13,17)	8,00	0,026
	D 2ª coleta	11	97,64 (17,65)	5,80	
ACTH (pg/ml)	D 1ª coleta	10	15,70 (2,42)		0,129
	D 2ª coleta	10	18,90 (2,40)		
CS8 (nmol/L)	D 1ª coleta	10	09,60 (0,76)	1,00	0,007
	D 2ª coleta	10	16,80 (2,46)	6,00	
CS23 (nmol/L)	D 1ª coleta	10	3,80 (0,79)		0,077
	D 2ª coleta	10	5,80 (0,95)		
CSA (nmol/L)	D 1ª coleta	10	12,20 (1,64)		0,175
	D 2ª coleta	10	15,10 (1,44)		
CS30 (nmol/L)	D 1ª coleta	10	12,10 (2,08)		0,026
	D 2ª coleta	10	18,30 (1,70)		
CS60 (nmol/L)	D 1ª coleta	10	12,20 (1,06)		0,025
	D 2ª coleta	10	19,20 (2,68)		
Colesterol total (mg/dl)	D 1ª coleta	26	175,46 (7,16)		0,048
	D 2ª coleta	26	186,58 (9,61)		
HDL (mg/dl)	D 1ª coleta	26	48,65 (2,16)	12,83	0,037
	D 2ª coleta	26	51,42 (1,67)	12,39	
LDL (mg/dl)	D 1ª coleta	25	106,08 (6,19)		0,271
	D 2ª coleta	25	112,20 (8,97)		
VLDL (mg/dl)	D 1ª coleta	23	19,39 (2,13)		0,324
	D 2ª coleta	23	22,65 (2,83)		
Triglicérides (mg/dl)	D 1ª coleta	26	112,77 (17,57)		0,642
	D 2ª coleta	26	107,54 (11,18)		
Glicemia (mg/dl)	D 1ª coleta	25	90,24 (2,20)		0,610
	D 2ª coleta	25	89,36 (1,74)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; D: deprimido; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 51 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Media (±epm)	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	DSEP1	9	2,56 (0,71)		0,141
	DSEP2	9	3,22 (1,04)		
T4L (ng/dL)	DSEP1	8	1,00 (0,00)		-
	DSEP2	8	1,00 (0,00)		
AntiTPO (IU/ml)	DSEP1	9	24,89 (10,06)		0,981
	DSEP2	9	25,00 (05,98)		
AntiTG (IU/ml)	DSEP1	9	20,11 (0,11)	1,00	0,317
	DSEP2	9	20,00 (0,00)	0,00	
Cortisol (mcg/dl)	DSEP1	8	16,25 (2,51)		0,968
	DSEP2	8	16,13 (1,86)		
Colesterol total (mg/dl)	DSEP1	9	183,78(16,33)		0,699
	DSEP2	9	185,78 (16,07)		
HDL (mg/dl)	DSEP1	9	47,67(3,55)		0,856
	DSEP2	9	48,22 (2,96)		
LDL (mg/dl)	DSEP1	9	119,33 (12,37)		0,679
	DSEP2	9	117,44 (12,02)		
VLDL (mg/dl)	DSEP1	8	14,38 (2,23)		0,027
	DSEP2	8	18,63 (2,58)		
Triglicérides (mg/dl)	DSEP1	9	79,22 (11,64)		0,015
	DSEP2	9	101,11 (13,64)		
Glicemia (mg/dl)	DSEP1	9	91,67 (5,10)		0,775
	DSEP2	9	90,44 (2,36)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; DSEP1: deprimidos sem estresse precoce da primeira coleta de dados; DSEP2: deprimidos sem estresse precoce da segunda coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 52 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres deprimidas SEP da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	DSEP1	7	2,86 (0,884	2,00	0,257
	DSEP2	7	3,43 (1,31)	2,67	
AntiTPO (IU/ml)	DSEP1	7	26,86 (13,05)	4,50	0,398
	DSEP2	7	25,14 (7,74)	3,80	
AntiTG (IU/ml)	DSEP1	7	20,14 (0,143)	1,00	0,317
	DSEP2	7	20,00 (0,00)	0,00	
Colesterol total (mg/dl)	DSEP1	7	184,14 (17,32)		0,371
	DSEP2	7	189,57 (17,62)		
HDL (mg/dl)	DSEP1	7	48,43(4,56)		0,631
	DSEP2	7	50,14 (3,36)		
LDL (mg/dl)	DSEP1	7	120,00 (11,32)		0,920
	DSEP2	7	120,43 (13,26)		
Triglicérides (mg/dl)	DSEP1	7	72,86 (12,05)		0,045
	DSEP2	7	95,71 (14,32)		
Glicemia (mg/dl)	DSEP1	7	93,71 (6,22)		0,646
	DSEP2	7	91,29 (3,00)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; DSEP1: deprimidos sem estresse precoce da primeira coleta de dados; DSEP2: deprimidos sem estresse precoce da segunda coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 53 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de deprimidos CEP da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	DCEP1	23	2,57 (0,38)	6,00	0,857
	DCEP2	23	2,52 (0,35)	8,60	
T4L (ng/dL)	DCEP1	23	1,04 (0,04)	1,00	0,317
	DCEP2	23	1,00 (0,00)	0,00	
AntiTPO (IU/ml)	DCEP1	23	71,09 (34,84)	6,67	0,432
	DCEP2	23	69,74 (31,10)	8,13	
AntiTG (IU/ml)	DCEP1	23	86,52 (63,23)	2,00	0,345
	DCEP2	23	123,09 (62,86)	3,67	
Cortisol (mcg/dl)	DCEP1	23	14,04(1,02)		0,515
	DCEP2	23	14,74 (1,33)		
DHEA-s (mcg/dl)	DCEP1	8	84,75 (16,48)		0,032
	DCEP2	8	107,00 (21,57)		
ACTH (pg/ml)	DCEP1	7	15,00 (2,97)	2,50	0,128
	DCEP2	7	18,43 (2,46)	4,60	
CS8 (nmol/L)	DCEP1	7	10,29 (0,81)		0,050
	DCEP2	7	17,86 (3,40)		
CS23 (nmol/L)	DCEP1	7	4,71 (0,68)		0,321
	DCEP2	7	6,00 (1,31)		
CSA (nmol/L)	DCEP1	7	14,71 (0,78)		0,884
	DCEP2	7	15,00 (2,00)		
CS30 (nmol/L)	DCEP1	7	14,43(1,52)		0,177
	DCEP2	7	18,71 (2,38)		
CS60 (nmol/L)	DCEP1	7	13,57 (0,87)		0,153
	DCEP2	7	17,71 (2,76)		
Colesterol total (mg/dl)	DCEP1	22	182,86 (9,65)		0,321
	DCEP2	22	190,36 (10,51)		
HDL (mg/dl)	DCEP1	22	48,59 (2,33)		0,439
	DCEP2	22	50,05 (2,03)		
LDL (mg/dl)	DCEP1	20	105,20 (7,39)		0,288
	DCEP2	20	112,50 (10,67)		
VLDL (mg/dl)	DCEP1	19	23,37 (2,84)	8,40	0,658
	DCEP2	19	26,00 (3,42)	11,78	
Triglicérides (mg/dl)	DCEP1	22	135,45 (20,38)		0,814
	DCEP2	22	131,50 (18,53)		
Glicemia (mg/dl)	DCEP1	21	89,52 (1,86)		0,792
	DCEP2	21	89,10 (1,91)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; D: deprimido; DCEP1: deprimido com estresse precoce da 1ª coleta de dados; DCEP2: deprimido com estresse precoce da 2ª coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 54 - Apresentação do número de participantes do estudo para cada variável estudada e média das concentrações de cada variável por grupo da amostra de mulheres deprimidas CEP da primeira e da segunda coleta de dados

Variável	Grupos	n	Média ±epm	#Mediana	p
TSH (μIU/ml)	DCEP1	20	2,75 (0,42)	6,00	0,857
	DCEP2	20	2,70 (0,38)	8,60	
T4L (ng/dL)	DCEP1	20	1,05 (0,05)	1,00	0,317
	DCEP2	20	1,00 (0,00)	0,00	
AntiTPO (IU/ml)	DCEP1	20	79,95 (39,81)	6,25	0,576
	DCEP2	20	78,20 (35,89)	7,64	
AntiTG (IU/ml)	DCEP1	20	96,50 (72,69)	2,00	0,345
	DCEP2	20	138,55 (71,87)	3,67	
Cortisol (mcg/dl)	DCEP1	20	13,50(1,12)		0,354
	DCEP2	20	14,60 (1,53)		
DHEA-s (mcg/dl)	DCEP1	8	84,75 (16,48)		0,032
	DCEP2	8	107,00 (21,57)		
ACTH (pg/ml)	DCEP1	7	15,00 (2,97)	2,50	0,128
	DCEP2	7	18,43 (2,46)	4,60	
CS8 (nmol/L)	DCEP1	7	10,29 (0,81)		0,050
	DCEP2	7	17,86 (3,40)		
CS23 (nmol/L)	DCEP1	7	4,71 (0,68)		0,321
	DCEP2	7	6,00 (1,31)		
CSA (nmol/L)	DCEP1	7	14,71 (0,78)		0,884
	DCEP2	7	15,00 (2,00)		
CS30 (nmol/L)	DCEP1	7	14,43(1,52)		0,177
	DCEP2	7	18,71 (2,39)		
CS60 (nmol/L)	DCEP1	7	13,57 (0,87)		0,153
	DCEP2	7	17,71 (2,76)		
Colesterol total (mg/dl)	DCEP1	19	172,26 (7,65)		0,077
	DCEP2	19	185,47 (11,71)		
HDL (mg/dl)	DCEP1	19	48,74 (2,52)	7,38	0,026
	DCEP2	19	51,89 (1,96)	9,50	
LDL (mg/dl)	DCEP1	18	100,67 (7,17)		0,274
	DCEP2	18	109,00 (11,47)		
VLDL (mg/dl)	DCEP1	17	21,82 (2,86)	7,33	0,618
	DCEP2	17	24,71 (3,65)	10,88	
Triglicérides (mg/dl)	DCEP1	19	127,47 (22,90)	10,00	0,546
	DCEP2	19	111,89 (14,44)	10,00	
Glicemia (mg/dl)	DCEP1	18	88,89 (1,95)		0,852
	DCEP2	18	88,61 (2,14)		

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CS8: cortisol salivar as 8h; CS23: cortisol salivar as 23h; CSA: cortisol salivar ao acordar; CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; D: deprimido; DCEP1: deprimido com estresse precoce da 1ª coleta de dados; DCEP2: deprimido com estresse precoce da 2ª coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância. # A mediana foi apresentada para as amostras cujo teste estatístico foi não paramétrico. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.11 Dados laboratoriais: resultados positivos

4.11.1 Amostra geral da primeira e segunda coleta de dados

Pode-se observar na tabela 49 que houve diferença estatística significativa para as variáveis CS8 ($Z=-2,85$, $p=0,004$), cortisol CS23 ($t=-2,41$, $df=10$, $p=0,037$), CS30 ($t=-3,10$, $df=10$, $p=0,011$), CS60 ($t=-3,09$, $df=10$, $p=0,011$). Em relação a essas variáveis as concentrações de cortisol salivar foram maiores nos deprimidos quando realizaram a segunda coleta de dados. A comparação das médias de cada uma das variáveis citadas são apresentadas nas tabelas 56, 57 e 58 respectivamente, exceto a variável CS23 em que a proporção das concentrações pode ser vista na figura 09.

Quando se comparou as concentrações de cortisol salivar como AUC, resultou em concentrações maiores para deprimidos que realizaram a segunda coleta de dados, AUC8-23 ($t=-3,51$, $df=10$, $p=0,006$), AUC0-30-60 ($t=-2,94$, $df=10$, $p=0,015$). A comparação das médias pode ser visualizada nas tabelas 61 e 62.

Figura 9 - Comparação das concentrações de cortisol salivar as 23h em deprimidos que realizaram a 1ª e 2ª coleta de dados

Nota: * $p=0,037$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.11.2 Amostra somente com mulheres deprimidas da primeira e segunda coleta de dados

Pode-se observar na tabela 50 que houve diferença estatística significativa para as variáveis CS8 ($Z=-2,71$, $p=0,007$), CS30 ($t=-2,66$, $df=09$, $p=0,026$), CS60 ($t=-2,69$, $df=09$, $p=0,025$), colesterol total ($t=-2,08$, $df=25$, $p=0,048$) e HDL ($Z=-2,09$, $p=0,037$). Em relação a essas variáveis as médias das concentrações foram maiores nas mulheres deprimidas quando realizaram a segunda coleta de dados. A comparação das médias de cada uma das variáveis citadas são apresentadas nas tabelas 56, 57, 58 e 59 respectivamente, exceto a variável colesterol total em que a proporção das concentrações pode ser vista na figura 10.

Houve, ainda, diferença estatística significativa para a variável DHEA-s ($Z=-2,22$, $p=0,026$), sendo que a concentração sérica foi maior em deprimidos que realizaram a segunda coleta do que em deprimidos que realizaram a primeira. A comparação das médias são apresentadas na tabela 55.

As concentrações de cortisol salivar na forma de AUC foram maiores em deprimidos que realizaram a segunda coleta de dados do que os que realizaram a primeira coleta de dados, AUC8-23 ($t=-3,2$, $df=9$, $p=0,011$), AUC0-30-60 ($t=-2,5$, $df=09$, $p=0,034$). Pode-se visualizar a comparação das médias nas tabelas 61 e 62.

Figura 10 - Comparação das concentrações séricas de Colesterol total em mulheres deprimidas da 1ª coleta de dados com mulheres deprimidas da 2ª coleta de dados

Nota: * $p=0,048$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.11.3 Amostra de deprimidos SEP da primeira e da segunda coleta de dados

Pode-se observar na tabela 51 que houve diferença estatística significativa para as variáveis VLDL ($t=-2,79$, $df=7$, $p=0,027$) e triglicérides ($t=-3,07$, $df=8$, $p=0,015$) com concentrações séricas maiores em deprimidos SEP que realizaram a segunda coleta de dados. A comparação das médias de triglicérides são apresentadas na tabela 60. A proporção das concentrações de VLDL pode ser vista na figura 11.

Os resultados das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC8-23 e AUC0-30-60 foram desconsiderados devido número de sujeitos muito pequeno ($n=4$).

Figura 11 - Comparação das concentrações séricas de VLDL na amostra de deprimidos da 1ª coleta de dados com deprimidos da 2ª coleta de dados

Nota: VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade. * $p=0,027$. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.11.4 Amostra de mulheres deprimidas SEP da primeira e segunda coleta de dados

Pode-se observar na tabela 52 que houve diferença estatística significativa para a variável triglicérides ($t=-2,52$, $df=6$, $p=0,045$) com concentrações séricas maiores em mulheres deprimidas SEP que realizaram a segunda coleta de dados. A comparação das médias de triglicérides são apresentadas na tabela 60.

Os resultados das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC8-23 e AUC0-30-60 foram desconsiderados devido número de sujeitos muito pequeno ($n=3$).

4.11.5 Amostra de deprimidos CEP da primeira e segunda coleta de dados

Pode-se observar na tabela 53 que houve diferença estatística significativa para a variável CS8 ($t=-2,45$, $df=6$, $p=0,05$) com concentrações séricas maiores em deprimidos CEP que realizaram a segunda coleta de dados. Houve, ainda, diferença estatística significativa para a variável DHEA-s ($t=-2,66$, $df=07$ $p=0,032$), sendo que a concentração sérica foi maior naqueles deprimidos que realizaram a segunda coleta. A comparação das médias encontra-se representada nas tabelas 56 e 55, respectivamente.

Houve tendência a significância estatística ($t=-2,25$, $df=6$, $p=0,065$) nas concentrações de cortisol salivar na forma de AUC8-23.

4.11.6 Amostra de mulheres deprimidas CEP da primeira e segunda coleta de dados

Verifica-se na tabela 54 que houve diferença estatística significativa para a variável CS8 ($t=-2,45$, $df=6$, $p=0,05$). Tal resultado coincidiu com o de deprimidos CEP, porque somente as mulheres colheram saliva na segunda coleta de dados como pode-se observar o n do CS8 e as concentrações médias dessa variável na tabela 56. Houve diferença estatística significativa para a variável HDL ($Z=-2,23$, $p=0,026$), sendo que a concentração sérica foi maior nas pacientes deprimidas que realizaram a segunda coleta, vide concentrações médias na tabela 59. Houve diferença estatística significativa para a variável DHEA-s, cujos resultados coincidem com os da amostra geral. A comparação das médias encontra-se apresentada na tabela 56. As concentrações de cortisol salivar na forma de AUC8-23 tenderam a significância estatística ($t=-2,25$, $df=6$, $p=0,065$).

Tabela 55: Comparação das concentrações séricas de DHEA-s nas amostras somente com mulheres e CEP

Concentrações séricas de DHEA-s (mcg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra com mulheres (n, %)		
D 1ª coleta (11, 100%)	81,45 (13,17)	0,026
D 2ª coleta (11, 100%)	97,64 (17,65)	
Amostra CEP (n, %)		
DCEP1 (08, 100%)	84,75 (16,48)	0,032
DCEP2 (08, 100%)	107,00 (21,57)	
Amostra mulheres CEP (n, %)		
DCEP1 (08, 100%)	84,75 (16,48)	0,032
DCEP2 (08, 100%)	107,00 (21,57)	

Nota: DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; CEP: Com estresse precoce; DCEP1: deprimidos com estresse precoce da 1ª coleta de dados; DCEP2: deprimidos com estresse precoce da 2ª coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 56: Comparação das concentrações de cortisol salivar coletado as 8h nas amostras geral CEP e somente com mulheres

Concentração de CS8 (nmol/L)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
D 1ª coleta (11, 100%)	09,45 (0,70)	0,004
D 2ª coleta (11, 100%)	16,36 (2,67)	
Amostra com mulheres (n, %)		
D 1ª coleta (10, 100%)	09,60 (0,76)	0,007
D 2ª coleta (10, 100%)	16,80 (2,46)	
Amostra CEP (n, %)		
DCEP1 (07, 100%)	10,29 (0,81)	0,050
DCEP2 (07, 100%)	17,86 (3,40)	
Amostra mulheres CEP		
DCEP1 (07, 100%)	10,29 (0,81)	0,050
DCEP2 (07, 100%)	17,86 (3,40)	

Nota: CS8: cortisol salivar as 8h; D: deprimidos; CEP: com estresse precoce; DCEP1: deprimidos com estresse precoce da 1ª coleta de dados; DCEP2: deprimidos com estresse precoce da 2ª coleta de dados; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 57: Comparação das concentrações de cortisol salivar 30 minutos após acordar na amostra geral e somente com mulheres

Concentração de CS30 (nmol/L)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
D 1ª coleta (11, 100%)	11,64 (1,94)	0,011
D 2ª coleta (11, 100%)	18,64 (1,58)	
Amostra com mulheres (n, %)		
D 1ª coleta (10, 100%)	12,10 (2,08)	0,026
D 2ª coleta (10, 100%)	18,30 (1,70)	

Nota: CS30: cortisol salivar 30 minutos após acordar; D: deprimidos; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 58: Comparação das concentrações de cortisol salivar 60 minutos após acordar na amostra geral e somente com mulheres

Concentrações de CS60 (nmol/L)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra geral (n, %)		
D 1ª coleta (11, 100%)	11,55 (1,16)	0,011
D 2ª coleta (11, 100%)	18,91 (2,44)	
Amostra com mulheres (n, %)		
D 1ª coleta (10, 100%)	12,20 (1,06)	0,025
D 2ª coleta (10, 100%)	19,20 (2,68)	

Nota: CS60: cortisol salivar 60 minutos após acordar; D: deprimidos; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 59: Comparação das concentrações séricas de HDL nas amostras somente com mulheres

Concentrações séricas de HDL (mg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra com mulheres (n, %)		
D 1ª coleta (26, 100%)	48,65 (2,16)	0,037
D 2ª coleta (26, 100%)	51,42 (1,67)	
Amostra mulheres CEP (n, %)		
DCEP1 (19, 100%)	48,74 (2,52)	0,026
DCEP2 (19, 100%)	51,89 (1,96)	

Nota: HDL: lipoproteína de alta densidade; D: deprimidos; CEP: com estresse precoce; DCEP1: deprimidos com estresse precoce da 1ª coleta de dados, DCEP2: deprimidos com estresse precoce da 2ª coleta de dados n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 60: Comparação das concentrações séricas de triglicérides nas amostras de deprimidos SEP e na amostra de mulheres deprimidas SEP

Concentrações séricas de triglicérides (mg/dl)		
Amostras	Média ($\pm$ epm)	p
Amostra DSEP (n, %)		
D SEP1 (9, 100%)	79,22 (11,64)	0,015
D SEP2 (9, 100%)	101,11 (13,64)	
Amostra mulheres SEP (n, %)		
DSEP1 (7, 100%)	72,86 (12,05)	0,045
DSEP2 (7, 100%)	95,71 (14,32)	

Nota: D: deprimidos; DSEP1: deprimidos sem estresse precoce da 1ª coleta de dados, DSEP2: deprimidos sem estresse precoce da 2ª coleta de dados n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 61: Comparação das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC 8-23 nas amostras geral e somente com mulheres da 2ª coleta de dados e pareamento

Concentrações de cortisol salivar na forma de AUC 8-23		
Amostras	Média (± epm)	p
2ª coleta		
Amostra geral (n, %)		
Deprimido (11, 100%)	164,91 (21,29)	0,035
Controle (29, 100%)	113,79 (11,34)	
somente mulheres (n,%)		
Deprimido (10, 100%)	168,90 (23,12)	0,031
Controle (20, 100%)	113,00 (13,07)	
Pareamento		
Amostra geral (n,%)		
D1ªcoleta (11, 100%)	98,36 (8,76)	0,006
D2ªcoleta (11, 100%)	164,91(21,29)	
somente mulheres (n,%)		
D1ªcoleta (10,100%)	101,80 (8,91)	0,011
D2ªcoleta (10,100%)	168,90 (23,12)	

Nota: AUC8-23: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos 8h e 23h); D: deprimido; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Tabela 62: Comparação das concentrações de cortisol salivar na forma de AUC0-3-30-60 na amostra geral da segunda coleta de dados e nas amostras geral e somente com mulheres no pareamento

Concentrações de cortisol salivar na forma de AUC 0-30-60		
Amostras	Média (± epm)	p
2ª coleta		
Amostra geral (n, %)		
Deprimido (11, 100%)	17,00 (1,41)	0,040
Controle (29, 100%)	13,76 (0,77)	
Pareamento		
Amostra geral (n,%)		
D1ªcoleta (11, 100%)	11,64 (1,47)	0,015
D2ªcoleta (11, 100%)	17,00 (1,41)	
somente mulheres (n,%)		
D1ªcoleta (10,100%)	12,10 (1,54)	0,034
D2ªcoleta (10,100%)	16,80 (1,55)	

Nota: AUC0-30-60: Área Sob a Curva (representa as diferentes medidas do cortisol salivar entre os tempos ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após acordar); D: deprimidos; n: número de pessoas; epm: erro padrão da média; p: nível de significância estatística. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

4.12 Poder do teste

Veja tabela 63 com os valores mínimo e máximo do poder do teste conforme o n de cada variável para cada amostra.

Tabela 63: Apresentação do poder do teste mínimo e máximo por amostras estudadas

Pareamento				
Amostras	n12	Poder do teste	n22	Poder do teste
Amostra geral				
D 1ª coleta	32	68%	11	28%
D 2ª coleta	32		11	
Amostra com mulheres				
Deprimida	27	60%	10	27%
Controle	27		10	
Amostra SEP				
DSEP 1	09	25%	08	22%
DSEP2	09		08	
Amostra mulheres SEP				
DSEP 1	07	20%	07	20%
DSEP2	07		07	
Amostra CEP				
DCEP1	23	54%	07	20%
DCEP2	23		07	
Amostra mulheres CEP				
DCEP1	20	48%	07	20%
DCEP2	20		07	

Nota: n12: representa o maior número de pessoas por amostra que participaram da primeira e segunda coleta de dados; n22: representa o menor número de pessoas por amostra que participaram da primeira e segunda coleta de dados; D: deprimido; DSEP1: deprimido sem estresse precoce da primeira coleta de dados; DSEP2: deprimido sem estresse precoce da segunda coleta de dados; DCEP1: deprimido com estresse precoce da 1ª coleta de dados; DCEP2: deprimido com estresse precoce da 2ª coleta de dados. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Dados demográficos

Embora o objetivo e o método empregado no presente estudo não seja o indicado para avaliar prevalência por sexo e idade, por não se tratar de estudo epidemiológico em amostras populacionais, está de acordo com a literatura a proporção de três mulheres para cada homem (Klerman & Weissman, 1989; Weissman, 1992; Morimoto et al., 1998; Furlanetto et al., 1988; Villano, 1998; Blazer, 1999; Lima, 1999) e a faixa etária de maior frequência de deprimidos (Furlanetto et al., 1988; Morimoto et al., 1998; Blazer, 1999).

A associação entre depressão, baixa renda familiar e baixa escolaridade, conforme dados do presente estudo, está de acordo com dados da literatura (Klerman, & Weissman, 1989; Blazer, 1999; Lima, 1999).

A presença de maior número de deprimidos considerados separados ou divorciados pelo presente estudo está de acordo com a literatura (Furlanetto et al., 1998; Blazer, 1999; Lima, 1999). Isso tem sido explicado pela própria condição de separado, ou seja, estar separado ou divorciado expõe a pessoa a um maior risco de depressão, mesmo que a separação tenha ocorrido muito antes da avaliação (Blazer, 1999; Lima, 1999). Pode ser, também, que parte dessa associação se dê ao que se chama de causalidade reversa (Jorge & Ribeiro, 1999), ou seja, a doença depressiva pode expor a pessoa a um maior risco de separação. Além disso, as pessoas que moram sozinhas, independentemente de serem separadas, parecem estar em maior risco para depressão (Blazer, 1999; Lima, 1999).

Deitos, et al. (1996), realizaram uma revisão a respeito das alterações e interações dos sistemas psíquico, neuroendócrino e imunológico frente ao estresse e depressão e encontraram evidências da conexão entre sistema límbico, imunológico e os neuropeptídeos, mostrando a relação entre o emocional e a doença autoimune. Em nosso estudo essa diferença foi encontrada na maioria das amostras estudadas. Caetano et al. (1999), fizeram uma revisão de trabalhos referentes à relação entre luto, estresse, depressão e a resposta imune e relataram que os autores têm mostrado que há uma relação entre estresse e depressão, de um lado, e doenças infecciosas, tumorais e autoimunes do outro. Dessa forma, indivíduos após uma situação de estresse, reação de luto ou um episódio depressivo

apresentariam uma maior suscetibilidade à doença infecciosa, assim como doenças autoimunes.

As taxas para tentativa de suicídio entre deprimidos do presente estudo (11,4%) se assemelham às aquelas de outros estudos, Akiskal (1999) (15%) e 8% no estudo de Morimoto et al. (1998).

A ocorrência de depressão em familiares, no presente estudo (71,52%), muito maior do que nos estudos de Furlanetto et al. (1998) (23,5%) e Morimoto et al. (1998) (32,2%), provavelmente ocorreu porque, no estudo atual, considerou-se depressão na família com base na inferência que o paciente fez considerando seus próprios sintomas. Segundo Merikangas e Kupfer (1999), existe um risco duas vezes maior de transtorno depressivo maior entre parentes de pacientes com a condição. Para Frota-Pessoa (1990), um indivíduo que tem um parente em primeiro grau com depressão, corre um risco de 15% a 23% de vir a ter a mesma doença. Paprocki (1990), refere que a prevalência de depressão nos filhos de pessoas deprimidas é de 5% a 12% a mais que na população geral. Segundo a revisão de Lafer e Vallada Filho (1999) e a metanálise de Sullivan, et al. (2000), estudos com famílias, gêmeos e adotados indicam a existência de um componente genético para a depressão que levaria parentes de deprimidos a apresentarem a mesma doença. Porém, aliado a isso, está a influência do ambiente em que o indivíduo se encontra e como ele interage com esse ambiente. O resultado da predisposição genética e das interações de cada pessoa com o ambiente podem levar ou não ao desencadeamento da depressão (Caspi et al., 2003).

Diferenças entre deprimidos e não deprimidos em relação a variáveis não diretamente relacionadas aos eixos HHA e HHT indicam a necessidade de realizar uma metodologia bem estruturada com critérios de exclusão e de pareamento entre as amostras, como ocorreu nesse estudo, minimizando possíveis fatores confundidores (Engum, et al., 2002; Heim et al., 2002).

5.2 Estresse Precoce

Há um interesse crescente de intervir precocemente na doença psiquiátrica, e este foco de investigação sobre os pacientes nos estágios iniciais da doença foi estendido para aqueles que estão em risco de desenvolver sintomas psiquiátricos. A desregulação dos sistemas neurobiológicos podem resultar de estressores

psicossociais (Heim & Nemeroff, 2002; Cicchetti & Blender, 2004; De Bellis, 2005; Fishbein et al, 2009). Experiências de vida traumáticas, tais como abuso e negligência afetam o sistema neuroendócrino, atividades psicofisiológicas e cognitivas, que por sua vez aumentam a vulnerabilidade à psicopatologia, incluindo transtornos do humor, segundo Hassel et al. (2011). Mello et al (2003) realizaram uma revisão da literatura, buscando relacionar o eixo HHA com a depressão bem como o papel do EP como fator de risco para a disfunção do eixo HHA. Dentre os estudos, os mais recentes sugeriram um papel de destaque para a hiperatividade deste eixo em adultos com depressão e transtornos de ansiedade. Concluíram que tal hiperatividade poderia se constituir na ligação entre EP e o desenvolvimento de psicopatologia no adulto.

Os resultados do presente estudo confirmam os da literatura a respeito da presença de estresse precoce em pessoas com transtornos depressivos (Heim et al., 2000; Heim & Nemeroff, 2001; Cohen et al., 2001; Fergusson et al., 2002). Em todas as amostras estudadas ocorreu diferença estatística significativa nos subtipos de EP, com médias dos escores maiores para os casos, exceto para o subtipo abuso sexual nas amostras somente com homens (tanto amostras de homens deprimidos com controles, como homens CEP e SEP). Nota-se que, à visualização das médias das pontuações dos subtipos de EP, as mais altas ocorreram entre as amostras CEP (o que é naturalmente esperado) e nas amostras somente com homens. Esses resultados, nesse estudo, mostram diferenças para o sexo masculino e feminino quanto às médias das pontuações dos subtipos de EP.

Houve correlação positiva de fraca a moderada quando se correlacionou intensidade de depressão e subtipos de EP nas amostras estudadas. Nas amostras geral e com mulheres, essa correlação ocorreu com os 5 subtipos de EP da primeira coleta, enquanto para as outras amostras ocorreu correlação de pelo menos um subtipo de EP até três subtipos, exceto que não houve correlação entre intensidade da depressão e subtipos de EP nas amostras com homens, mostrando, novamente, a diferença entre gêneros.

Esse foi o primeiro estudo em que se comparou todas as variáveis citadas nos objetivos específicos do estudo em pessoas CEP e SEP, estando ou não com depressão, gerando resultados positivos (concentrações maiores de TSH, colesterol total, VLDL e triglicérides em pessoas CEP do que SEP, considerando a primeira coleta de dados e concentrações maiores de anti TG, CS8 e ACTH em pessoas CEP do que SEP da segunda coleta. Além disso, ocorreram correlações na primeira

coleta de dados relacionadas às amostras EP (BDI e AF; AF e NF; BDI e T4L; HAM-D-17 e DHEA-s; BDI e HDL; BDI e glicemia, além de correlações na segunda coleta (NF e DHEA-s; HAM-D-17 e DHEA-s; cortisol P e DHEA-s; HAM e NF; HAM e Anti TPO). Tais resultados demonstram a necessidade e a importância da realização de mais estudos comparativos em pessoas CEP e SEP com ou sem sintomas depressivos.

5.3 Eixo HHT

Hage & Azar (2012), fizeram uma revisão sobre a função tireoidiana e a depressão e referem que várias anormalidades da tireóide têm sido associados com a depressão. Porém a maioria dos pacientes com depressão não têm evidência bioquímica de disfunção da tireóide (Loosen, 1986; Vandoolaeghe et al., 1997) e quando anormalidades existem, elas consistem principalmente de concentrações de T4 elevados, resposta abrandada do TSH ao TRH, anticorpos antitireoidianos positivos, dentre outras alterações hormonais.

No estudo atual, as médias das concentrações de TSH não se encontravam fora da faixa da normalidade, porém ao se comparar essas médias entre grupos obteve-se concentrações de TSH maiores nas amostras geral de deprimidos, EP e com mulheres (tanto as amostras de deprimidas com controles, como aquelas CEP e SEP) na primeira coleta de dados, semelhante ao estudo de Brower et al 2005. Além disso, confirmando a literatura retromencionada, obteve-se concentrações maiores de anticorpos anti TPO nas amostras geral e amostra com mulheres deprimidas comparadas com controles da primeira e segunda coleta de dados e concentrações maiores de anticorpos anti TG nas amostras somente com mulheres, tanto aquelas em que se comparou mulheres deprimidas com controles como aquelas em que se comparou mulheres deprimidas CEP e SEP.

Outro achado em nosso estudo refere-se à ocorrência de correlação negativa fraca entre a intensidade da depressão obtida através da pontuação obtida pelo IDB e T4L na primeira coleta de dados e correlação negativa moderada entre a intensidade da depressão obtida através da pontuação pela HAM-D-17 e anticorpos anti TPO na segunda coleta de dados. A correlação em que quanto mais se intensificam os sintomas depressivos mais baixa é a concentração de T4L é esperada e aponta para uma tendência em pessoas deprimidas de serem

acometidas de hipotireoidismo subclínico. Porém não era esperado que as concentrações de anticorpos anti TPO tenderiam a aumentar quanto menos intensos fossem os sintomas depressivos e sim o contrário, ou seja, as concentrações de anti TPO diminuiriam. O que pode ter ocorrido é que essa alteração aconteceu na segunda coleta, ou seja, na verdade houve melhora dos sintomas depressivos e isso poderia levar a diminuição das concentrações de anti TPO, porém, nesse período de tempo isso não aconteceu, devido a isso, mesmo com a diminuição da intensidade dos sintomas depressivos, as concentrações de anti TPO se mantiveram altas.

5.4 Eixo HHA

Entre as alterações endocrinológicas em pessoas deprimidas, a alteração mais estudada é a do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Os glicocorticóides são os efetores finais do eixo HHA e participam da resposta do organismo frente ao estresse. Alterações nesse eixo, em deprimidos, pode elevar as concentrações plasmáticas de cortisol.

No presente estudo as concentrações de cortisol plasmático foram maiores em deprimidos na amostra geral de deprimidos com controles, bem como na amostra de mulheres deprimidas com controles, tanto na primeira quanto na segunda coleta de dados, semelhante aos achados mais frequentes da literatura (De Winter et al., 2003; Kaestner et al., 2005; Carroll et al., 2007; Bob et al., 2008).

Houve, ainda, correlação negativa moderada entre os hormônios cortisol plasmático e DHEA-s na amostra geral de deprimidos e forte correlação negativa na amostra com mulheres da segunda coleta de dados. Esse achado também vai de acordo com outros da literatura. Sabe-se que o esteróide DHEA (s) apresenta efeito antiglicocorticóide e deve proteger contra os efeitos adversos da elevação de cortisol circulante (Browne et al., 1992; Kalimi et al., 1994; Kimonides et al., 1998; Cardounel et al., 1999; Karishma and Herbert, 2002), inclusive podendo reduzir as concentrações de cortisol se houver administração de DHEA (Kroboth et al., 2003; Alhaj et al., 2006). Além disso, a relação cortisol/DHEA tem sido considerada reflexo fisiológico da atividade glicocorticóide, com estudos mostrando que essa relação pode estar alta na depressão (Goodyer et al., 1996, 2000; Young et al., 2002; Makopoulou et al., 2009), devido concentrações de cortisol mais altas ou concentrações de DHEA mais baixas ou as duas possibilidades (Goodyer et al., 2001). Em nosso estudo as concentrações de

cortisol foram mais altas e as de DHEA-s foram mais baixas em parte das amostras estudadas e houve correlação negativa entre essas duas variáveis, em que quanto mais as concentrações de DHEA-s aumentavam, as concentrações de cortisol diminuía. Pode-se entender que tanto o cortisol estava aumentado devido ao estresse gerado pela depressão, repercutindo no eixo HHA, como o DHEA-s estava diminuído também devido a depressão e que a diminuição de DHEA-s teve como consequência uma baixa no seu efeito antiglicocorticóide, podendo, devido a isso, ter elevado ainda mais as taxas de cortisol.

Outra forma de entender a hiperatividade do eixo HHA na depressão é realizar medidas do cortisol na saliva e avaliar a CAR e RC. Pariante & Lightman (2008) realizaram uma revisão de estudos ocorridos ao longo dos últimos 40 anos. Eles verificaram que em indivíduos saudáveis, as concentrações de cortisol atingem seu pico em torno de 30 minutos após o acordar e suas concentrações diminuem para valores próximo ao do despertar em 60 minutos. Em pacientes deprimidos, mesmo após a recuperação, a resposta ao despertar pode estar aumentada.

No presente estudo, não houve um estudo da CAR e RC porque não fazia parte dos objetivos iniciais, porém foram realizadas medidas do cortisol salivar em 05 tempos objetivando verificar se havia diferença entre grupos através da comparação das médias das concentrações de cortisol salivar de casos e controles em horários de mudanças fundamentais dessas concentrações. Acrescenta-se que, mesmo com número pequeno de participantes deprimidos e baixo poder do teste e apesar da melhora dos sintomas depressivos, confirmou-se mais uma vez diferença estatística significativa com concentrações de cortisol plasmático e salivar maiores em deprimidos que controles, sendo que a diferença ocorreu no mesmo horário, tanto para o cortisol plasmático quanto para o salivar, ou seja, as 8h na segunda coleta de dados e com as mesmas amostras da primeira coleta (geral e somente com mulheres). Na segunda coleta de saliva ocorreu, ainda, que as concentrações de cortisol salivar coletado 30 e 60 minutos após acordar foram maiores em deprimidos do que controles da amostra geral de deprimidos.

Quando se realizou a comparação das médias das concentrações do cortisol salivar nos cinco tempos, considerando deprimidos da primeira e segunda coleta de dados (pareamento), obteve-se que as concentrações de cortisol salivar coletado as 8h foram maiores nos deprimidos que realizaram a segunda coleta de saliva do que daqueles que realizaram a primeira coleta tanto na amostra geral, quanto na

amostra somente com mulheres deprimidas e mulheres deprimidas CEP. Essa diferença também ocorreu em relação ao cortisol salivar coletado as 23h e nos tempos 30 e 60 minutos após acordar quando se comparou a amostra geral de deprimidos com controles e de mulheres deprimidas com controles (exceto a coleta realizada as 23h para essa última amostra).

Vreeburg et al. (2009), realizaram um estudo de coorte onde compararam pessoas com depressão atual, pessoas com depressão remitida e pessoas com ausência de transtornos psiquiátricos. Resultou em uma resposta de cortisol significativamente mais elevada ao despertar tanto em deprimidos no momento do estudo como em indivíduos com depressão remitida comparados com indivíduos controle. Esses autores concluíram que, devido ter sido observada uma resposta do cortisol ao acordar maior entre ambos os sujeitos com depressão atual e remitida, isso pode ser um indicativo de um aumento da vulnerabilidade biológica para a depressão. Inferência essa que se pode fazer para o estudo atual, uma vez que as concentrações de cortisol salivar estavam aumentadas na segunda coleta de dados, inclusive com concentrações bem maiores que as da primeira coleta quando se realizou o pareamento. Isso pode ser justificado, também, através de mais observações desses mesmos autores. Após melhora do quadro depressivo houve-se, com frequência, queixa por parte dos pacientes deprimidos de presença de sintomas ansiosos. Os autores retromencionados analisaram a maioria das características da depressão como: gravidade dos sintomas, cronicidade, trauma na infância e não encontraram associação com atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal exceto para a comorbidade ansiedade, a qual tende a estar associada com uma maior resposta do cortisol ao acordar.

Além do exposto, Vreeburg et al. (2010), desenvolveram um estudo comparando as concentrações de cortisol salivar ao acordar com três grupos: pessoas sem sintomatologia psiquiátrica e sem história parental de depressão; pessoas sem alteração psiquiátrica mas com história parental de depressão ou ansiedade; pessoas com transtornos de ansiedade ou depressão. Encontraram que indivíduos não afetados mas com história familiar de depressão ou ansiedade apresentaram uma curva mais alta de cortisol ao acordar, semelhante a dos participantes com depressão ou ansiedade. Dessa forma encontraram, mais uma vez, um indicativo de vulnerabilidade biológica subjacente para o desenvolvimento de transtornos depressivos e de ansiedade.

A concentração de cortisol salivar estava aumentada as 23h em nosso estudo. Segundo Keller et al. (2006) quando a depressão tem características psicóticas, essa estaria associada a aumento das concentrações de cortisol durante as horas de repouso. Um maior nadir estaria relacionado a gravidade da depressão e da interação de sintomas depressivos e psicóticos. Isto sugere um defeito na ação do sistema temporizador circadiano e eixo HHA, criando um ambiente hormonal similar ao que ocorre no início da Síndrome de Cushing, com potencial desequilíbrio da atividade dos receptores de mineralocorticóide e glicocorticóide.

Semelhante a outros achados da literatura (Bhagwagar, et al., 2003; Vreeburg et al., 2009; Juruena et al., 2009; Aubry et al., 2010; Sigurdsson et al., 2013) foi o encontro de maior secreção do cortisol total (AUC) em casos do que em controles. No presente estudo, as concentrações de cortisol salivar foram maiores em deprimidos na amostra geral e somente com mulheres da segunda coleta de dados e pareamento na forma de AUC8-23. As concentrações de cortisol salivar foram maiores, também, na forma de AUC0-30-60 na amostra geral de deprimidos quando foi realizada a segunda coleta de dados e na amostra geral e com deprimidas no pareamento.

No presente estudo, houve, ainda, aumento das concentrações de ACTH. Sabe-se que quando as concentrações de cortisol estão aumentadas, ocorre feedback negativo levando a um efeito inibitório à liberação hormonal em um ou vários pontos de liberação dos hormônios do eixo HHA (Baxter, 1984; Liddle, 1984; Stern, 1999). Uma das explicações para a hiperatividade do eixo HHA é a reduzida inibição deste por feedback podendo levar a um aumento nas concentrações de CRH e ACTH. Em nosso estudo, as concentrações de ACTH foram maiores em pessoas CEP do que pessoas SEP da segunda coleta de dados, resultado semelhante a outros da literatura (Kaestner, 2005; Carrol et al., 2007). Entre todas as amostras estudadas no presente estudo, somente na segunda coleta e em amostras de pessoas EP houve diferença nas concentrações de ACTH na comparação desses grupos. Nesse caso, é possível inferir que houve um efeito de tempo, ou seja, a diferença entre grupos apareceu após 06 a 08 meses da primeira coleta. Embora não tenha ocorrido aumento estatisticamente significativo das concentrações de cortisol nessa amostra específica, sabe-se que nesse grupo existem pessoas deprimidas que apresentaram concentrações de cortisol aumentadas em relação a controles que foram detectadas previamente na primeira e segunda coleta de dados. Além disso, a presença de estresse precoce já poderia ter sensibilizado o eixo HHA.

Segundo Favarelli et al. (2010), a presença de estresse precoce pode levar a uma ativação do eixo HHA durante os estágios do desenvolvimento, mantendo-o instável, hiperestimulado, vulnerável ou disfuncional. Pariante & Lightman (2008) em artigo de revisão apresentam dados apoiando a hipótese de que a hiperatividade do eixo HHA não é uma consequência simples ou um epifenômeno da depressão, mas ao contrário, é um fator de risco predisponente para o desenvolvimento da depressão, provocada por estresse precoce. Dentre os artigos revisados tem-se uma experiência com ratos separados de suas mães em que houve mudanças no eixo HHA que persistiu até a fase adulta. Em outro artigo da mesma revisão, detectaram que, mulheres abusadas física ou sexualmente na infância, se não eram atualmente deprimidas, elas poderiam exibir taxas cardíacas e concentrações plasmáticas de ACTH alteradas tendendo a aumentadas quando expostas a teste de estresse e, se eram deprimidas, apresentaram maior aumento na secreção de ACTH e taxas cardíacas, bem como um grande aumento na secreção de cortisol. Além disso, em estudo utilizando teste de desafio também foi encontrado hiperatividade do eixo HHA persistente em homens com trauma nos primeiros anos de vida (Heim et al., 2008).

Embora não tenha ocorrido diferença nas concentrações de cortisol salivar no tempo zero entre as amostras estudadas, ocorreu correlação positiva moderada dessa variável com o TSH. Tal evidência confirma a existência de uma relação entre eixos endócrinos. Em estudo de Duval et al. (2006) foram avaliadas a atividade tireóidea noradrenérgica e dopaminérgica em deprimidos hipercortisolêmicos. Obtiveram que, deprimidos com sintomas melancólicos e psicóticos eram compatíveis com a hipótese de que a elevação crônica de cortisol poderia levar a disfunção da tireóide, além da dopaminérgica e noradrenérgica.

5.5 DHEA-s

Secretado pelo córtex suprarrenal, o esteróide DHEA e seu derivado sulfatado DHEA-s podem apresentar concentrações mais baixas na depressão (Goodyer et. al., 1996; Michael et al., 2000).

No presente estudo a presença de concentrações mais baixas de DHEA-s em deprimidos do que em controles vai ao encontro com a literatura. Goodyer et al. (1996) investigaram a associação entre concentrações de DHEA e DHEA-s na Depressão Maior. Embora o estudo tenha sido realizado em jovens com idade entre

8 e 16 anos, obteve-se baixas concentrações de DHEA coletado pela manhã em portadores de depressão e esse resultado não foi afetado por idade ou sexo. Michael et al. (2000) incluíram em seu estudo 03 grupos compostos por pessoas com diagnóstico de Depressão Maior; pessoas com depressão em remissão e controles, obtiveram que as concentrações de DHEA-s eram menores naqueles portadores de Depressão Maior do que em controles. Contrariamente ao estudo de Kurita et al. (2013), que encontraram concentrações de DHEA-s menores em homens deprimidos do que controles, mas não em mulheres, no estudo atual, quando se comparou as concentrações de DHEA-s entre mulheres deprimidas e voluntárias saudáveis, as deprimidas apresentaram concentrações de DHEA-s menores que o grupo controle na primeira e segunda coleta de dados. Outro estudo que confirma nossos achados foi o estudo de Kedziora-Kornatowska et al. (2007), neste também encontraram menor concentração de DHEA-S em mulheres deprimidas, não somente devido a idade avançada, mas especialmente pela presença de doenças existentes nesse período da vida, dentre elas a depressão. Resultado semelhante ocorreu no estudo de Morrison et al. (2001) que realizaram uma coorte com 338 mulheres com idade entre 35 e 47 anos, resultando em concentrações mais baixas de DHEA-s entre as mulheres mais velhas dessa coorte. Em estudo de Barrett-Connor et al. (1999), um subgrupo de 31 mulheres com depressão apresentaram concentrações mais baixas de DHEA-s do que 93 mulheres sem depressão pareadas por idade.

No presente estudo, houve uma correlação positiva moderada entre a intensidade dos sintomas depressivos e as concentrações de DHEA-s na amostra de mulheres CEP da primeira coleta de dados e uma forte correlação positiva na amostra geral de deprimidos com controles, amostra de mulheres deprimidas com controles, na amostra de pessoas CEP e SEP e na amostra de mulheres CEP e SEP da segunda coleta de dados. Nesse caso a correlação não foi negativa como seria o esperado, uma vez que as concentrações médias de DHEA-s foram mais baixas nas amostras dos casos. Isto pode se dever ao que ocorreu no estudo de Morrison et al (2001), esses autores realizaram uma coorte com mulheres de 35 a 47 anos de idade e encontraram correlação positiva dos sintomas depressivos com as concentrações médias de DHEA-s nas faixas etárias mais jovens e correlação negativa em idades superiores. Em nosso estudo as médias das idades entre os grupos dos casos foi em torno dos 35 anos, o que leva a inferir que nessa faixa

etária, essa correlação seria positiva. Ainda nesse estudo concluiu-se que IMC, educação, renda e estado civil não impactaram na relação entre intensidade dos sintomas depressivos e concentrações de DHEA-s.

Quando se comparou as concentrações médias de DHEA-s de mulheres deprimidas com controles e mulheres CEP e SEP que realizaram a primeira coleta de dados com as que realizaram a segunda coleta de dados, obteve-se que as concentrações de DHEA-s foram maiores na segunda coleta, coincidindo também com melhora na intensidade dos sintomas depressivos. Isso pode se justificar através da revisão de Van & Verkes (2003) em que as concentrações de (alo) pregnenolona encontravam-se aumentadas após tratamento com antidepressivo, levando a aumento nas concentrações de DHEA e DHEA-s e/ou, a própria pregnenolona tenha efeito antidepressivo, além do mais as concentrações de DHEA-s tendem a normalizar com a melhora dos sintomas depressivos.

Em relação a amostra somente com homens não foi encontrada diferença estatística significativa em relação a essa variável, contrariando a literatura (Goldman & Gleit 2007; Lennartsson et al., 2012; Kurita et al., 2013).

5.6 Lipidograma e glicemia

Estudos mostram que a depressão pode levar a alterações metabólicas gerando o desenvolvimento de alterações de componentes da síndrome metabólica (SM) (Gil et al., 2006). Como no presente estudo um dos critérios de exclusão foi ausência de hipertensão arterial, optamos por não estudar a SM e sim o lipidograma e glicemia dos participantes como parte dos componentes da síndrome metabólica. Nossos achados estão de acordo com alguns da literatura (Tsigos & Chrousos, 2002; Gil et al., 2006; Kirou et al., 2006; Dunbar et al., 2008; Veen et al., 2009; Das et al., 2010; Foley et al., 2010; Kamezaki et al., 2011; Hartley et al., 2012), com concentrações de HDL mais baixas em mulheres deprimidas que controles na primeira coleta de dados, além de concentrações mais altas de colesterol, triglicérides, LDL e VLDL em amostras somente com homens e maiores concentrações de triglicérides na amostra EP. Sabe-se, também, que a pessoa deprimida apresenta maior dificuldade para a realização de exercícios físicos, tornando-se uma pessoa sedentária e com hábitos alimentares que favorecem a obesidade, que por sua vez aumenta as chances de aumento das concentrações de colesterol e frações (exceto HDL em que ocorre o

inverso), além de triglicérides. O uso de medicamentos antidepressivos também pode elevar o peso dos participantes e produzir as consequências citadas.

Quando se comparou a primeira e segunda coleta das amostras de mulheres deprimidas, obteve-se que as concentrações de colesterol foram maiores naquelas que realizaram a segunda coleta. Tal achado pode ter ocorrido devido ao aumento das concentrações de cortisol na segunda coleta de dados, esse aumento pode ter gerado aumento da lipólise no tecido adiposo e diminuição na atividade da lipoproteína lipase ocorrendo, como consequência, aumento nas concentrações de colesterol total. Contrariamente, houve aumento das concentrações de HDL nas amostras de mulheres deprimidas e CEP quando se comparou a primeira com a segunda coleta de dados. Nesse caso esperava-se, pelo mesmo motivo previamente relatado, que houvesse diminuição nas concentrações dessa variável. Em relação às amostras com pessoas deprimidas SEP as concentrações de VLDL e triglicérides foram maiores para os participantes da segunda coleta em relação à primeira. O mesmo ocorreu na amostra somente com mulheres deprimidas SEP, o que reafirma o já exposto.

Houve, ainda, correlação positiva moderada entre gravidade dos sintomas depressivos e triglicérides, dado esse esperado pelas explicações já fornecidas. Em relação à glicose, embora não tenha ocorrido a esperada hiperglicemia (Gil et al., 2006; Teixeira & Rocha, 2007), houve correlação positiva moderada entre intensidade dos sintomas depressivos e glicemia de jejum na amostra de deprimidos SEP e forte correlação positiva na amostra com mulheres deprimidas SEP e homens deprimidos CEP.

5.7 Interrelação entre hormônios, Anticorpos, lipidograma, glicemia e estresse precoce

No presente estudo pode-se verificar e corroborar vários resultados encontrados na literatura. Entre as alterações hormonais encontradas em portadores de depressão evidenciou-se em nosso estudo aumentadas concentrações de cortisol plasmático, salivar (inclusive na forma de AUC) e ACTH. Com o aumento crônico das concentrações de cortisol, as concentrações de CRH podem ter sido aumentadas, esse aumento poderia levar a alterações das funções tireoidianas. Em nosso estudo as médias das concentrações de TSH não estavam alteradas mas se

encontravam maiores em casos do que em controles. Além disso, houve correlação negativa de T4L com a gravidade da depressão. Soma-se a isso que as concentrações de anticorpos anti TPO e anti TG se encontravam aumentadas, confirmando prejuízo na imunidade de pessoas deprimidas. Pode-se, ainda, cogitar que pode ter havido uma menor sensibilidade do CRF aos efeitos inibidores do cortisol. Isso fez aumentar as concentrações de cortisol e, conseqüentemente, poderia aumentar as concentrações de glicose entre deprimidos. No estudo atual, não houve diferença nas concentrações da glicose mas esta se correlacionou positivamente com a intensidade da depressão. Ainda, devido a aumentada concentração de cortisol, ocorreu lipólise com alteração no metabolismo lipoprotéico. No nosso estudo, houve aumento das concentrações de colesterol total com LDL, VLDL e triglicérides aumentados e HDL diminuído na primeira coleta de dados. Paradoxalmente, apesar das concentrações elevadas de cortisol, as concentrações de colesterol e HDL aumentaram. Isso foi evidenciado quando se comparou mulheres deprimidas da primeira com a segunda coleta de dados. As concentrações de HDL também estavam aumentadas quando se comparou mulheres deprimidas CEP da primeira e segunda coletas na vigência de aumentada concentração de cortisol. Outra variável que mostra a interrelação citada é o esteróide DHEA-s que deriva da glândula adrenal e tem efeito antiglicocorticóide. Em nosso estudo suas concentrações estavam diminuídas de acordo com estudos já citados, porém, paradoxalmente, suas concentrações se elevaram mesmo na presença de cortisol elevado. Isso foi observado quando se comparou os resultados da primeira com segunda coleta de dados. Cortisol e DHEA-s se correlacionaram positivamente evidenciando íntima relação desses hormônios na depressão. Embora não tenha havido diferença nas concentrações de cortisol salivar no tempo zero, este se correlacionou negativamente com o TSH, evidenciando correlação entre eixos.

A hiperatividade do eixo HHA pode não ser simplesmente consequência da depressão e sim um fator de risco predisponente para o desenvolvimento desta, provocada por estresse precoce. Em nosso estudo os cinco subtipos de estresse precoce esteve presente com pontuações maiores em casos do que em controles.

5.8 Diferença entre gêneros

Em relação a pesquisas realizadas somente com homens ou somente com mulheres, sabe-se que, na diferença entre sexos, as mulheres possuem maior reatividade do eixo a rejeição social, enquanto os homens reagem mais a estressor relacionado a realização pessoal (Kirschbaum et al., 1992 ; Stroud et al., 2002; Kudielka & Kirschbaum, 2005). Além do mais, existe uma diferença estrutural entre sexos (morfologia, tipo e número de sinapses) e diferença no funcionamento fisiológico (apoptose, sinaptogênese e processos dendríticos) na regulação da atividade do eixo HHA que são alteradas pela interação com idade e severidade da doença (Halbreich and Lumley, 1993). O presente estudo evidencia resultados diferenciados na primeira e segunda coleta de dados quanto ao gênero. Entre as mulheres, as diferenças encontradas foram, em sua maioria, de concentrações aumentadas ou diminuídas dos hormônios dos eixos HHA e HHT, além dos anticorpos, DHEA-s, HDL e glicemia de jejum, enquanto em homens, essas diferenças ocorreram nas concentrações de variáveis do lipidograma. Além disso, enquanto em mulheres, as pontuações dos cinco subtipos de estresse precoce foram maiores nas amostras dos casos, nas amostras com homens não houve diferença estatística para o subtipo abuso sexual e, na segunda coleta de dados, não houve correlação entre intensidade da depressão e subtipos de EP. É possível que isso tenha acontecido devido a amostras pequenas de pessoas do gênero masculino, gerando baixo poder dos testes aplicados, podendo-se incorrer em erro tipo II. Porém algumas amostras em mulheres também foram pequenas, mas houve achados.

5.9 Limitações

Devido estratificação das amostras, algumas tiveram seu tamanho reduzido, dificultando o encontro de achados positivos, se houvesse.

Embora tenha sido explicado verbalmente e por escrito o modo de coleta da saliva e a entrevistadora ter se certificado junto ao participante do estudo de que o mesmo a realizou corretamente, esta não foi monitorada, o que pode ter gerado erros referentes a variações nos horários de coleta bem como no modo de realizá-la.

O uso de medicamentos por parte dos participantes deprimidos pode ter levado a alteração nas concentrações das variáveis estudadas.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

- O EP foi um dos fatores de risco para sintomatologia depressiva
- Achados do estudo atual confirmam achados da literatura (concentrações médias de TSH, anticorpos anti TPO e anti TG, cortisol, ACTH, colesterol total, LDL e triglicérides elevadas e concentrações médias de DHEA-s e HDL diminuídas em amostras com deprimidos quando comparadas com controles
- Através do estudo atual foi possível confirmar a dinâmica do estresse baseada na literatura, relacionando a depressão com os eixos HHT, HHA e o EP
- Esse foi o primeiro estudo em que se comparou todas as variáveis citadas em pessoas CEP e SEP, com ou sem depressão, gerando resultados positivos
- Esse foi o único estudo que revelou diferenças de gênero conforme o resultado, considerando as variáveis estudadas

A partir dessas conclusões sugere-se:

- Realizar estudo detalhado quanto a diferenças de gênero
- Realizar acompanhamento laboratorial das variáveis estudadas para verificar eventuais diferenças significativas nas concentrações dessas variáveis ao longo do tempo. Tais procedimentos podem gerar propedêutica e tratamento mais adequados para pacientes com depressão e CEP
- Realizar ações de prevenção e de tratamento para reduzir o desenvolvimento de depressão em sujeitos expostos ao EP
- Delinear intervenções que possam evitar ou minimizar o EP e suas consequências, além de compreender as maneiras pelas quais essas intervenções agem para alterar padrões neurobiológicos a longo prazo e padrões de comportamento

Referências Bibliográficas

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABULSEOUD, O. et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. **Journal of affective disorders**, v. 100, n. 1-3, p. 271–277, jun. 2007.
2. ADED, N. L. DE O. et al. Abuso sexual em crianças e adolescentes: revisão de 100 anos de literatura. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 4, p. 204–213, jan. 2006.
3. AKISKAL, H. S. Transtornos do Humor: características clínicas. In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.2, p.1231-1260.
4. ALHAJ, H. A.; MASSEY, A. E.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. **Psychopharmacology**, v. 188, n. 4, p. 541–551, nov. 2006.
5. ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. **Critérios diagnósticos do DSM-IV**: referência rápida. Tradução de Dayse Batista. 4.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. P.155-191. Tradução de: Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV.
6. AUBRY, J.-M. et al. The cortisol awakening response in patients remitted from depression. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 16, p. 1199–1204, dez. 2010.
7. BARRETT-CONNOR, E. et al. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 47, n. 6, p. 685–691, jun. 1999.
8. BASQUES, J.C. **Especificações da Qualidade Analítica**. Labtest, 2009. 32p. Apostila.
9. BAXTER, J.D. Princípios de endocrinologia. In: WYNGAARDEN, JB; SMITH, L.H. **Tratado de Medicina Interna**. Tradução de Andrade et al. 16. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. v.1, p.1158-1172.

10. BECHELLI, L. P. C. Mensagem da sociedade brasileira de psiquiatria clínica. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA CLÍNICA. **Depressão em atenção primária: detecção, diagnóstico e tratamento**. Tradução e adaptação de Rocha, et al. Ribeirão Preto: [s.n.], 1994. 23p.
11. BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Archives of general psychiatry**, v. 4, p. 561–571, jun. 1961.
12. BECK, A.T.; STEER R.A.; GARBIN M.G. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. **Clinical Psychology Review**. v.8, p.77-100, 1988.
13. BERLIN, I. Serum thyroid-stimulation-hormone concentration as an index of severity of major depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, France, v.2, n.2, p.105-110, Jun. 1999.
14. BERNSTEIN, D. P. et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 8, p. 1132–1136, ago. 1994.
15. BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child abuse & neglect**, v. 27, n. 2, p. 169–190, fev. 2003.
16. BHAGWAGAR, Z.; HAFIZI, S.; COWEN, P. J. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 10, p. 1890–1891, out. 2003.
17. BIFULCO, A. et al. Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. **Bulletin of the Menninger Clinic**, v. 66, n. 3, p. 241–258, 2002.
18. BJORO, T. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 143, n. 5, p. 639–647, nov. 2000.
19. BLAZER II, D. Transtornos do humor: epidemiologia. In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.2, p.1187-1196.

20. BLAKER, D. psychiatric rating scales. IN: Sadock, B; Sadock, V. (ed.). Kaplan & Sadock's. **Comprehensive textbook of Psychiatry**. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v.1, p.755-83.
21. BOB, P. et al. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 14, n. 10, p. CR499–504, out. 2008.
22. BRIERE, J.; RUNTZ, M. Symptomatology associated with childhood sexual victimization in a nonclinical adult sample. **Child abuse & neglect**, v. 12, n. 1, p. 51–59, 1988.
23. BROWNE, E. S. et al. Dehydroepiandrosterone: antiglucocorticoid action in mice. **The American journal of the medical sciences**, v. 303, n. 6, p. 366–371, jun. 1992.
24. CAETANO, D.; CAETANO, S. C.; KRAMER, M. H. Psiconeuroimunoendocrinologia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.48, n.7, p.307-314, 1999.
25. CAETANO, C.; FLORINDO, S. Prevalência de depressão em um centro de atenção primária. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.39, p.5s-8s, jul.1990.
26. CARDOUNEL, A.; REGELSON, W.; KALIMI, M. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)**, v. 222, n. 2, p. 145–149, nov. 1999.
27. CARPENTER, L.L.; et al. Decreased adrenocorticotrophic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. **Biol Psychiatry**. v.62, p.1080-7, 2007.
28. CARROL, B.J. et al. Resistance to Supression by Dexamethasone of Plasma 11(OH)CS Levels in Severe Depressive Illness. **BMJ**, Melbourne, v.3, p. 285-7, aug. 1968.
29. CARROLL, B. J. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. **Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, n. 433, p. 90–103, 2007.

30. CARVALHO, T. F. R.; SOUGEY, E. B. Psiconeuroendocrinologia dos distúrbios depressivos: eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.43, n.7, p.377-381, jul. 1994.
31. CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 301, n. 5631, p. 386–389, 18 jul. 2003.
32. CASTRO, M. et al. Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**, v. 33, n. 10, p. 1171–1175, out. 2000.
33. CASTRO, M.; MOREIRA, A. Cortisol Salivar na Avaliação do Eixo HHA. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.47, n.4, p. 358-67, 2003.
34. CHROUSOS, G. P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 24 Suppl 2, p. S50–55, jun. 2000.
35. CICCHETTI, D.; BLENDER, J. A. A multiple-levels-of-analysis approach to the study of developmental processes in maltreated children. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 50, p. 17325–17326, 14 dez. 2004.
36. COHEN, P.; BROWN, J.; SMAILE, E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. **Development and psychopathology**, v. 13, n. 4, p. 981–999, 2001.
37. CUNHA, J.A. **Manual da versão em português das Escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001. 171p.
38. DALLMAN, M. F. Moments in time--the neonatal rat hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Endocrinology**, v. 141, n. 5, p. 1590–1592, maio 2000.
39. DANCEY, C.P.; REIDY, J. trad. L.Viali. **Estatística sem matemática para psicologia**. In: Análise de correlação: o r de Pearson. Tradução de L.Viali. 3.ed. cap. 5. Porto Alegre: Artmed; 2006.

40. DAS, P. P. et al. Elevated total cholesterol in severely depressed patients: role in cardiovascular risk? **The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 11, n. 2 Pt 2, p. 321–328, mar. 2010.
41. DE BELLIS, M. D. The psychobiology of neglect. **Child maltreatment**, v. 10, n. 2, p. 150–172, maio 2005.
42. DE WINTER, R. F. P. et al. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 140–147, jan. 2003.
43. DEITOS, et al. Estresse e depressão, alterações neuroendócrinas e conseqüências imunológicas. **Informação Psiquiátrica**, Rio de Janeiro, v.15, n.3, p.89-93, jul/ago/set. 1996.
44. DEL PORTO, J. A. Depressão: conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21, p.6-11, maio 1999.
45. DERR, R. L.; CAMERON, S. J.; GOLDEN, S. H. Pre-analytic considerations for the proper assessment of hormones of the hypothalamic-pituitary axis in epidemiological research. **European journal of epidemiology**, v. 21, n. 3, p. 217–226, 2006.
46. DUNBAR, J. A. et al. Depression: An Important Comorbidity With Metabolic Syndrome in a General Population. **Diabetes Care**, v. 31, n. 12, p. 2368–2373, 16 set. 2008.
47. DUVAL, F. et al. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 7, p. 876–888, ago. 2006.
48. ENGUM, et al. An association between depression, anxiety and thyroid function: a clinical fact or artifact? **Acta Psychiatrica Scandinavia**, Noruega, v.106, n.1, p.27-34, Jul. 2002.
49. FARAVELLI, C. et al. Childhood traumata, Dexamethasone Suppression Test and psychiatric symptoms: a trans-diagnostic approach. **Psychological medicine**, v. 40, n. 12, p. 2037–2048, dez. 2010.

50. FELDMAN, H. A. et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. **American journal of epidemiology**, v. 153, n. 1, p. 79–89, 1 jan. 2001.
51. FERGUSON, K. S.; DACEY, C. M. Anxiety, depression, and dissociation in women health care providers reporting a history of childhood psychological abuse. **Child abuse & neglect**, v. 21, n. 10, p. 941–952, out. 1997.
52. FERGUSON, D. M.; SWAIN-CAMPBELL, N. R.; HORWOOD, L. J. Does sexual violence contribute to elevated rates of anxiety and depression in females? **Psychological medicine**, v. 32, n. 6, p. 991–996, ago. 2002.
53. FERREIRA, R.C. O problema do diagnóstico diferencial da depressão: o hipotireoidismo subclínico. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v.51, n.6, p.750-758, jun. 1994.
54. FERREIRA, R.C.; SINGAL, W. J. Correlação entre doenças psiquiátricas e doenças endócrinas: uma experiência de oito anos no atendimento endocrinometabólico de pacientes da área de saúde mental., **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v.51, n.11, p.1689-1698, nov.1994.
55. FISHBEIN, D. et al. Differential relationships between personal and community stressors and children's neurocognitive functioning. **Child maltreatment**, v. 14, n. 4, p. 299–315, nov. 2009.
56. FLECK, M.P. et al. Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. **Acta Psychiatr. Scand.** v.92, p.168-72, 1995.
57. FOLEY, D. L. et al. Major depression and the metabolic syndrome. **Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies**, v. 13, n. 4, p. 347–358, ago. 2010.
58. FROTA-PESSOA, O. Epidemiologia e genética dos distúrbios de humor. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.39, p.33s-41s, jul. 1990, suplemento1.
59. FURLANETTO, L. M. et al. Características e evolução de pacientes com transtornos depressivos durante a internação em enfermarias de clínica médica. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.47, n.12, p.609-616, dez. 1998.

-
60. GEFFKEN, G. R. et al. Psychoneuroendocrinology: psychiatric morbidity in endocrine disorders. **Psychiatric Clinics of North America**, Gainesville, v.21, n.2, p.1-20, June 1998.
61. GIAVONI, A. et al. Elaboração e validação da Escala de Depressão para Idosos. **Caderno de Saúde Pública**. v.24, n.5, p.975-82, 2008.
62. GIBB, B. E.; BUTLER, A. C.; BECK, J. S. Childhood abuse, depression, and anxiety in adult psychiatric outpatients. **Depression and anxiety**, v. 17, n. 4, p. 226–228, 2003.
63. GIL, K. et al. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. **Kardiologia polska**, v. 64, n. 5, p. 464–469, maio 2006.
64. GLASER, D. Child abuse and neglect and the brain--a review. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, v. 41, n. 1, p. 97–116, jan. 2000.
65. GLOGER, K. S. et Al. Relevância del estudio tiroideo en pacientes con transtornos psiquiátricos. **Revista Médica do Chile**, Santiago de Chile, v.125, n.11, p.1351-1356, nov. 1997.
66. GOLD, M. S; POTTASH, A. L. C.; EXTEIN, I. Hypothyroidism and depression, evidence from complete thyroid function evaluation. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.245, n.19, p.1919-1922, May 1981.
67. GOLDMAN, N.; GLEI, D. A. Sex differences in the relationship between DHEAS and health. **Experimental gerontology**, v. 42, n. 10, p. 979–987, out. 2007.
68. GOODYER, I. M. et al. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. **Psychological medicine**, v. 26, n. 2, p. 245–256, mar. 1996.
69. GOODYER, I. M. et al. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 177, p. 499–504, dez. 2000.

70. GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Inventário de depressão de Beck – Propriedades psicométricas da versão em português. In: GORENSTEIN, C et al. **Escala de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos editorial, 2000. p.89-95.
71. GORENSTEIN, C.; MORENO, R. **Escalas de Avaliação de Depressão**. 1ed. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2011. 154p.
72. GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L.M.; PEZZI, J.C. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. **Revista de Saúde Pública**. v.40, n.2, p.249-55, 2006.
73. GREEN, A. I. et al. Transtornos do humor: aspectos bioquímicos. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.2, p.1197-1208.
74. GUIMARÃES, F. S. Distúrbios afetivos. In: GRAEFF, F. G. et al. **Neurobiologia das doenças mentais**. 4. ed. São Paulo: Lemos, 1997. p. 79-107.
75. GUIMARÃES, J. M. N. et al. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women, **Journal of Affective Disorders**, USA. v.117, p.120-123, 2009
76. HAGE, M. P.; AZAR, S. T. The Link between Thyroid Function and Depression. **Journal of thyroid research**, v. 2012, p. 590648, 2012.
77. HAGGERTY, J. J. J. et al. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? **American Journal Psychiatry**, Washington, v.150, n.3, p.508-510, Mar. 1993.
78. HAGGERTY, J. J. J.; PRANGE, A.J.J. Borderline hypothyroidism and depression. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v.46, p.37-46, 1995.
79. HALBREICH, U. et al. Cortisol secretion in endogenous depression. II. Time-related functions. **Archives of general psychiatry**, v. 42, n. 9, p. 909–914, set. 1985.
80. HALBREICH, U.; LUMLEY, L. A. The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance. **Journal of affective disorders**, v. 29, n. 2-3, p. 159–173, nov. 1993.

-
81. HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 23, p. 56–62, fev. 1960.
 82. HARTLEY, T. A. et al. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome in police officers: results from two cross-sectional studies. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2012, p. 861219, 2012.
 83. HASSEL, S. et al. An Overview of Psychological and Neurobiological Mechanisms by which Early Negative Experiences Increase Risk of Mood Disorders. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent**, v. 20, n. 4, p. 277–288, nov. 2011.
 84. HEIM, C. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 284, n. 5, p. 592–597, 2 ago. 2000.
 85. HEIM, C. et al. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. **Depression and anxiety**, v. 15, n. 3, p. 117–125, 2002.
 86. HEIM, C. et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 6, p. 693–710, jul. 2008.
 87. HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1023–1039, 15 jun. 2001.
 88. HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. Neurobiology of early life stress: clinical studies. **Seminars in clinical neuropsychiatry**, v. 7, n. 2, p. 147–159, abr. 2002.
 89. HENDRICK, V.; ALTSHULER, L.; WHYBROW, P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In: NEMEROFF, C. B. **Psychiatric Clinics of North America** [Los Angeles]. v.21, n.2, p.277-287, June 1998.
 90. HICKIE, I. et al. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. **Australian New Zealand Journal of Psychiatry**, Melbourne, v.30, n.2, p.246-52, Apr. 1996.

91. HOLSBOER, F.; BARDEN, N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. **Endocrine reviews**, v. 17, n. 2, p. 187–205, abr. 1996.
92. HUBINOW, D. R.; SCHMIDT, P. J. Psiconeuroendocrinologia. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.1, p.137-145.
93. JACKSON, I.M.D. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? **Thyroid**, Providence, v.6, n.1, p.63-67, Feb. 1996.
94. JACKSON, I.M.D. The thyroid axis and depression. **Thyroid**, Providence, v.8, n.10, p.951-956, 1998.
95. JOFFE, R.T. A perspective on the thyroid and depression. **Canadian Journal of Psychiatry**, Toronto, v.35, p.754-758, Dec. 1990.
96. JOFFE, R. T.; MARRIOTT, M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. **American Journal Psychiatry**, Washington, v.157, n.10, p.1689-1691, Oct. 2000.
97. JORGE, M. T.; RIBEIRO, L. A. **Fundamentos para o conhecimento científico: áreas de saúde**. São Paulo: CLR Balieiro, 1999. 106p.
98. JURUENA, M. F. et al. Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. **Psychopharmacology**, v. 189, n. 2, p. 225–235, dez. 2006.
99. JURUENA, M. F. P. **The Neurobiology of Treatment Resistant Depression: Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Function**. 2007. 189 f. Tese (doutorado em filosofia), University of London, London 2007.
100. 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. 342–349, abr. 2009.

101. JURUENA, M. F. et al. The prednisolone suppression test in depression: Dose--response and changes with antidepressant treatment. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 10, p. 1486–1491, nov. 2010.
102. KAESTNER, F. et al. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. **Journal of affective disorders**, v. 87, n. 2-3, p. 305–311, ago. 2005.
103. KALIMI, M. et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). **Molecular and cellular biochemistry**, v. 131, n. 2, p. 99–104, 23 fev. 1994.
104. KAMEZAKI, F. et al. Elevated depressive symptoms are associated with hypertriglyceridemia in Japanese male workers. **Internal Medicine (Tokyo, Japan)**, v. 50, n. 21, p. 2485–2490, 2011.
105. KARISHMA, K. K.; HERBERT, J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. **The European journal of neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 445–453, ago. 2002.
106. KEDZIORA-KORNATOWSKA, K. et al. The analysis of dehydroepiandrosterone sulphate concentration in elderly age women depending on coexisting disease states. **Advances in medical sciences**, v. 52 Suppl 1, p. 126–130, 2007.
107. KELLER, J. et al. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 3, p. 275–281, 1 ago. 2006.
108. KESSLER, R. C. et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 197, n. 5, p. 378–385, nov. 2010.
109. KIMONIDES, V. G. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 4, p. 1852–1857, 17 fev. 1998.
110. KIRSCHBAUM, C.; WÜST, S.; HELLHAMMER, D. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. **Psychosomatic medicine**, v. 54, n. 6, p. 648–657, dez. 1992.

-
111. KLERMAN, G. L.; WEISSMAN, M.M. Increasing rates of depression. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.261, n.15, p.2229-2235, Apr. 1989.
112. KRAUS, R. P. et al. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v.58, n.6, p.266-270, June 1997.
113. KROBOTH, P. D. et al. Influence of DHEA administration on 24-hour cortisol concentrations. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 96–99, fev. 2003.
114. KUDIELKA, B. M.; KIRSCHBAUM, C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. **Biological psychology**, v. 69, n. 1, p. 113–132, abr. 2005.
115. KURITA, H. et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (S) levels in medicated patients with major depressive disorder compared with controls. **Journal of affective disorders**, v. 146, n. 2, p. 205–212, 5 abr. 2013.
116. KYROU, I.; CHROUSOS, G. P.; TSIGOS, C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1083, p. 77–110, nov. 2006.
117. LAFER. B.; VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21, p.12-17, maio 1999, suplemento1.
118. LARSEN, P. R. A. Tireóide. In: CECIL, R. L et al. **Tratado de medicina interna**. Tradução de Dra. Ana Maria de Andrade et al. 16. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. v.1. p.1219-1238.
119. LENNARTSSON, A.-K. et al. DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in healthy men and women. **Biological psychology**, v. 90, n. 2, p. 143–149, maio 2012.
120. LEVERICH, G. S. et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. **Biological psychiatry**, v. 51, n. 4, p. 288–297, 15 fev. 2002.

121. LIDDLE GW. Doenças endócrinas e da reprodução: córtex adrenal. In: Wyngaarden JB, Smith LH, editors. **Cecil Tratado de medicina interna**. 16nd ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1984. p.1244-1262.
122. LIMA, M. S. Epidemiologia e impacto social. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio Grande do Sul, v.21, p.1-5, maio 1999. Suplemento 1.
123. LOOSEN, P. T. Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a psychoneuroendocrine perspective. **Pharmacopsychiatry**, v. 19, n. 6, p. 401–415, nov. 1986.
124. MACHADO, S. C. E. P. et al. Depressão em hospital geral: detecção pelo clínico. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v.11, n.3, p.203-206, set./dez. 1989a.
125. MACHADO, S. C. E. P. et al. Depressão no hospital geral: II. Habilidade de detecção de sintomas depressivos pelo especialista não-psiquiatra. **Revista ABP-APAL**, Porto Alegre, v.11, n.3, p.97-100, jul./set. 1989b.
126. MANICA, A. L. et al. The role of depression in coronary artery disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 73, n. 2, p. 237–250, ago. 1999.
127. MARKOPOULOU, K. et al. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. 19–26, jan. 2009.
128. MELLO, A. DE A. F. DE et al. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)**, v. 25, n. 4, p. 231–238, out. 2003.
129. MELLO, A. F. et al. Depressão e estresse: existe um endofenótipo? **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v.29, supl.1, maio, 2007.
130. MERIKANGAS, K. R.; KUPFER, D. J. Transtornos do humor: aspectos genéticos. . In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de Psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.2, p.1209-1223.
131. MICHAEL, A. et al. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. **Biological psychiatry**, v. 48, n. 10, p. 989–995, 15 nov. 2000.

132. MORENO, R. A. Prevalência de hipotireoidismo e anticorpos antitireoide em pacientes portadores de doenças afetivas e em litioterapia: discussão das implicações clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.25, n.1, p.48-49, jan./fev. 1998.
133. MORIMOTO, A. S. et al. Diagnóstico de depressão em hospital geral, através do manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais – 4ª edição (DSM-IV). **Revista Médica do Paraná, Curitiba**, v.56, n.2, p.23-30, jul./dez. 1998.
134. MORRISON, M. F. et al. DHEA-S levels and depressive symptoms in a cohort of African American and Caucasian women in the late reproductive years. **Biological psychiatry**, v. 50, n. 9, p. 705–711, 1 nov. 2001.
135. MORSINK, L. F. J. et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 8-10, p. 874–883, nov. 2007.
136. MULLEN, P. E. et al. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: a community study. **Child abuse & neglect**, v. 20, n. 1, p. 7–21, jan. 1996.
137. MUNOZ-CRUZADO, P. M. J., et al. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. **Atencion Primaria**, Barcelona, v.26, n.3, p.176-179, Jul-Aug. 2000.
138. OLIVEIRA, A.O.; MENDES, M.E. (Org.). **Gestão da fase analítica do laboratório**: como assegurar a qualidade na prática. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010. 144p.
139. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351p. Tradução de: The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines.
140. OROZCO, R. I. M. Presença de depresión em pacientes hipotireoideos. **Salud Mental**, México, v.8, n.1, p.90-93, mar. 1985.
141. PAPROCKI, J. Tratamento de depressão pelo médico geral. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, n.1, v.39, p.49s-59s, jul. 1990. Suplemento1.

-
142. PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464–468, set. 2008.
143. PFOHL, B. et al. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. **Archives of general psychiatry**, v. 42, n. 9, p. 897–903, set. 1985.
144. PINCUS, S.M. et al. Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v.262, p.E741–E754. 1992.
145. PINCUS, S. M. et al. Older males secrete luteinizing hormone and testosterone more irregularly, and jointly more asynchronously, than younger males. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, n. 24, p. 14100–14105, 26 nov. 1996.
146. POP, V. J. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 83, n. 9, p. 3194–3197, set. 1998.
147. POSENER, J. A. et al. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. **Archives of general psychiatry**, v. 57, n. 8, p. 755–760, ago. 2000.
148. POSENER, J. A. et al. Process irregularity of cortisol and adrenocorticotropin secretion in men with major depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 9, p. 1129–1137, out. 2004.
149. PRUESSNER, J. C. et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life sciences**, v. 61, n. 26, p. 2539–2549, 1997.
150. PRUESSNER, J. C. et al. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 7, p. 916–931, out. 2003.

151. RACK, S. K.; MAKELA, E. H. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 34, n. 10, p. 1142–1145, out. 2000.
152. RAO, U. et al. Effects of early and recent adverse experiences on adrenal response to psychosocial stress in depressed adolescents. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 521–526, 15 set. 2008.
153. RODONDI, N ET AL. Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, Vol. 52, N. 14, 2008.
154. RUBIN, R. T.; KING. B, H. Distúrbios Endócrinos e Metabólicos. In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.2, p.1635-1649.
155. SCHUCKIT, M. A. Transtornos relacionados ao álcool. In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de Psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.1, p.1187-1196, 1999.
156. SEGANFREDO, A. C. G. et al. Gender differences in the associations between childhood trauma and parental bonding in panic disorder. **Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)**, v. 31, n. 4, p. 314–321, dez. 2009.
157. SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 59 Suppl 20, p. 22–33;quiz 34–57, 1998.
158. SIGURDSSON, B. et al. Saliva cortisol and male depressive syndrome in a community study. The Sudurnesjamenn study. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 145–152, jun. 2013.
159. SNAITH, R.P. Present use of the Hamilton Depression Rating Scale: observation on method of assessment in research of depressive disorders. **Br. J. Psychiatry**. v.168, p.594-97, 1996.
160. SPÄTH-SCHWALBE, E. et al. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 75, n. 6, p. 1431–1435, dez. 1992.

-
161. STAHL, S. M. Depressão: a hipótese monoaminérgica. IN: _____. **Psicofarmacologia dos antidepressivos**. [S.l.]: Martin Dunitz, 1997. p.3-9. Tradução de: Psychopharmacology of antidepressants.
162. STERN, R. A.; PRANGE JUNIOR, A. J. Aspectos Neuropsiquiátricos das Doenças Endócrinas. In: KAPLAN, H. I; SADOCK B. J. **Tratado de psiquiatria**. Tradução de Dayse Batista et al. 6.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. v.1, p.285-293.
163. STEWART, P. M. O Córtex Suprarrenal. In: HENRY M. KRONENBERG, ET AL (Ed.). **Williams Tratado de Endocrinologia**. Tradução Alexandre Vianna Aldighieri Soares, et al. 11^a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1532.
164. STROUD, L. R.; SALOVEY, P.; EPEL, E. S. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. **Biological psychiatry**, v. 52, n. 4, p. 318–327, 15 ago. 2002.
165. SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552–1562, out. 2000.
166. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA CLÍNICA. **Depressão em atenção primária: detecção, diagnóstico e tratamento**. Tradução e adaptação de Rocha, et al. Ribeirão Preto: [s.n.], 1994. 23p.
167. TEIXEIRA, P.J.R.; ROCHA, F.L. Epidemiologic studies about association of mental disorders and metabolic syndrome. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n.1, p.28-38, 2007.
168. The changing rate of major depression. Cross-national comparisons. Cross-National Collaborative Group. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 268, n. 21, p. 3098–3105, 2 dez. 1992.
169. TRAISH, A. M. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. **The journal of sexual medicine**, v. 8, n. 11, p. 2960–2982; quiz 2983, nov. 2011.

-
170. TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of psychosomatic research**, v. 53, n. 4, p. 865–871, out. 2002.
171. UHART, M. et al. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 5, p. 642–652, jun. 2006.
172. VANDOOOLAEGHE, M. M. et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis function in treatment resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v.43, n.2, p.143-150, Apr. 1997.
173. VAN BROEKHOVEN, F.; VERKES, R. J. Neurosteroids in depression: a review. **Psychopharmacology**, v. 165, n. 2, p. 97–110, jan. 2003.
174. VEEN, G. et al. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 58, n. 6, p. 821–827, jun. 2009.
175. VELDHUIS, J.D. et al. Neuroendocrine mechanisms by which selective Leydig-cell castration unleashes increased pulsatile LH release in the human: an experimental paradigm of short-term ketoconazole-induced hypoandrogenemia and deconvolution-estimated LH secretory enhancement. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v.272, p.R464–R474. 1997.
176. VILLANO, L. A. B. **Problemas psicológicos e morbidade psiquiátrica em serviços de saúde não-psiquiátricos: o ambulatório de clínica geral**. 1998. 297f. Tese - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
177. VREEBURG, S. A. et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 6, p. 617–626, jun. 2009.
178. VREEBURG, S. A. et al. Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, v. 197, n. 3, p. 180–185, set. 2010.
179. WEISS, E. L.; LONGHURST, J. G.; MAZURE, C. M. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. **The American journal of psychiatry**, v. 156, n. 6, p. 816–828, jun. 1999.

180. WEISSEL, M. [Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses]. **Acta medica Austriaca**, v. 26, n. 4, p. 129–131, 1999.
181. WEISSMAN, M. M. et al. The changing rate of major depression: cross-national comparisons. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.268, n.21, p.3098-3105, Dec. 1992.
182. WILLIAMS, J. W., et al. Is this patient clinically depressed? **Journal of the American Medical Association**, Chicago, Durham, v.287, n.9, p.1160-1170, Mar. 2002.
183. WILLIAMS, M. D. et al. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis. **Clinical endocrinology**, v. 70, n. 3, p. 484–492, mar. 2009.
184. WISE, L. A. et al. Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimisation: a case-control study. **Lancet**, v. 358, n. 9285, p. 881–887, 15 set. 2001.
185. WOLKOWITZ, O. M. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. **Biological psychiatry**, v. 41, n. 3, p. 311–318, 1 fev. 1997.
186. YOUNG, A. H.; GALLAGHER, P.; PORTER, R. J. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. **The American journal of psychiatry**, v. 159, n. 7, p. 1237–1239, jul. 2002.
187. ZAVASCHI, M. L. S. et al. Adult mood disorders and childhood psychological trauma. **Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)**, v. 28, n. 3, p. 184–190, set. 2006.

Este estudo teve sua organização baseada nas normas da ABNT NBR 14724/2011 e Referências Normativas (normas auxiliares).

Disponível em: http://www.oabce.org.br/arquivos/2011-05-03_20-36-06-ABNT-2011.pdf

Acesso em: 27/03/2014

Normas de apresentação tabular baseada nas normas do IBGE

Disponível em:

<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/monografias/GEBIS%20-%20RJ/normastabular.pdf>

Acesso em: 27/03/2014

Apêndice

8 APÊNDICE

APÊNDICE A: Questionário Sócio-demográfico e clínico

Questionário Sócio-demográfico e clínico para investigação de fatores associados à depressão no estudo " Relação da depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o estresse precoce"

N_____ Data:_____

Prontuário: _____

Nome:_____Sexo:

F() M() Data de nascimento/ Idade (somente em anos):___/___/____,____anos Estado civil (mais recente):

Estado civil: Casado(a) ou vivendo com alguém como se estivesse casado(a)(); viúvo(a)(); divorciado(a)(); separado(a)(); nunca se casou().

Grau de instrução:

1º grau incompleto(); 1º grau completo(); 2º grau incompleto(); 2º grau completo();

3º grau incompleto(); 3º grau completo(); alfabetizado(a)(); analfabeto(a)().

Profissão:_____

Situação sócio-econômica (renda familiar em salários mínimos):_____

Endereço completo: _____

1- Paciente procurou por problema clínico? S() N(). Relacionar possível diagnóstico:

2- Paciente procurou por motivo relacionado à depressão? S() N().

(Inventário de depressão de Beck e DSM-IV)

3- Paciente ambulatorial? S() N().

4- Paciente necessitou de internação? S() N().

5- Origem:

urbana(); rural().

6- Há risco de suicídio? S() N().

(considerar número 2 e/ou 3 do grupo 9 do inventário de Beck).

7- Doença auto-imune concomitante?

Diabetes(); vitiligo(); LES(); artrite reumatóide(); anemia perniciosa(); não();

não sabe().

8- Dependente químico? S() N().

Álcool(); opióides(); canabinóides(); cocaína(); alucinógenos(); tabaco(); solventes voláteis().

9- Uso de medicamento? S() N().

Carbonato de lítio(); amiodarona(); reserpina(); anabolizantes(); corticóides().

10- Há sinais e/ou sintomas sugestivos de alterações nos eixos HHA, HHT?

Fraqueza(); fadiga(); letargia(); pele seca ou áspera(); inchaço das mãos, face e extremidades(); intolerância ao frio(); redução da sudorese(); voz mais grossa ou mais rouca(); ganho de peso de aproximadamente 20Kg com anorexia(); diminuição da memória(); redução da audição(); artralgia(); parestesias(); constipação(); câibras musculares().

11 - História familiar:

a) sugere depressão: S() N().

Referir grau de parentesco: pai(); mãe(); irmãos(); tios(); avós().

b) sugere doença auto-imune: S() N().

Doença tireoidiana(); diabetes tipo I(); não(); não sabe().

12- Problemas psicossociais e ambientais:

(eixo IV do DSM-IV)

- O que estava acontecendo em sua vida quando isso ("a queixa") começou?

Problemas: com o grupo de apoio primário (família)(); relacionados ao ambiente social(); educacionais(); ocupacionais(); moradia(); econômicos(); acesso aos serviços de saúde(); relacionados à interação com o sistema legal e/ou criminal(); outros().

Relacionar: _____

13 – DUM (data da última menstruação): _____

14 – ISDA (Interrogatório sobre os diversos aparelhos) e Exame Físico, incluindo dados vitais: _____

APÊNDICE B: "Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos através de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas".

Jornal Brasileiro de Psiquiatria

"Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos através de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas".

"Assessment of HPA axis functioning in depressed through baseline measures: A systematic literature review and analysis of the used methodologies".

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JBP-D-14-00025
Full Title:	"Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos através de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas". "Assessment of HPA axis functioning in depressed through baseline measures: A systematic literature review and analysis of the used methodologies".
Article Type:	Review
Keywords:	Descritores: Depressão; eixo HPA; revisão; análise crítica; medida basal; cortisol Keywords: Depression; HPA axis; review; critical analysis; baseline measurement; cortisol
Corresponding Author:	Mario Francisco Jurueña, MD, MSc, Dip CBT, MPhil, Ph.D. University of Sao Paulo Ribeirão Preto, Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University of Sao Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Lúcia Helena Moraes Vilela, MD, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Lúcia Helena Moraes Vilela, MD, MSc Mario Francisco Jurueña, MD, MSc, Dip CBT, MPhil, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Resumo</p> <p>Entre as alterações endocrinológicas em pessoas deprimida, a alteração mais estudada é a do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Estudos realizados mostram respostas diferentes deste eixo em deprimidos. Objetivo: Realizar revisão sistemática da literatura para conhecer a atividade do eixo HPA em deprimidos considerando-se as medidas basais dos hormônios e analisar criticamente as metodologias utilizadas. Método: Foi realizada busca de artigos nas bases de dados PUBMED e SCIELO. Na primeira base de dados, introduziu-se as palavras-chave: "Depressive Disorder"; "HPA axis" e na segunda utilizou-se os termos "Depression" or "Depressão" and "HHA" or "HPA axis". Optou-se por pesquisa realizada em humanos adultos, em inglês e português, do ano 2000 até 2011. Resultados: Dos 27 artigos selecionados, obteve-se como resposta do eixo HPA tanto a hiperatividade, como atividade desregulada, hipoatividade ou não alteração. Tais resultados dependem das variáveis e dos hormônios estudados; do fluido coletado: plasma, urina, saliva, líquido cérebro raquidiano; do horário de coleta; do número de coletas; da análise estatística utilizada, do subtipo de doença depressiva, dentre outros. Conclusões: Os resultados não apresentam consenso em relação a atividade do eixo HPA. Considerando as variáveis estudadas, o eixo HPA, na maioria das vezes, apresenta-se disfuncional na presença da depressão.</p> <p>Abstract</p> <p>Among the endocrine changes in depressed people, the most studied is that of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Studies show different range of responses from the axis in depression. Objective: We performed a systematic literature review in</p>

order to assess the HPA axis activity in depressed considering the baseline measurements of the hormones of this axis and perform a critical analysis of the methodologies used. Method: We performed search for articles in the databases PubMed and SciELO. In the first database, was introduced the keywords: "Depressive Disorder", "HPA axis" and in the second used the terms "Depression" or "Depressão" and "HPA" or "HPA axis". We limit to research in adult humans, in English and Portuguese, from the year 2000 until 2011. Results: Of the 27 selected articles, obtained HPA axis hyperactivity, unregulated activity, hypoactivity or remains unchanged. These results depend on the variables and hormones studied, collected fluid: plasma, urine, saliva, cerebrospinal fluid; the time of collection, the number of collections, the subtype of the depressive disease, among others. Conclusions: The results do not have consensus on HPA activity. Considering the variables studied, the HPA axis, in most cases, it appears dysfunctional in the presence of depression.

Manuscript

Click here to download Manuscript: Vilela e Juruena (1).docx

**Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos através de medidas
basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas**

**Assessment of HPA axis functioning in depressed through baseline measures:
A systematic literature review and analysis of the used methodologies**

Lúcia Helena Moraes Vilela¹, Mario Francisco Juruena²

- 1- Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.
- 2- Programa de Assistência, Ensino e Pesquisa em Estresse, Trauma e Doenças Afetivas (EsTraDA); Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP Universidade de São Paulo-USP

Endereço para correspondência:

Saude Mental-USP
Tenente Catao Roxo, 2650
CEP:14051-140
Ribeirao Preto, Sao Paulo- Brasil

Email: juruena@fmrp.usp.br
Fone/Fax: +55(16)3630-7961
Cel: +55(16)98139-8456

Resumo

Entre as alterações endocrinológicas em pessoas deprimida, a alteração mais estudada é a do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Estudos realizados mostram respostas diferentes deste eixo em deprimidos. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática da literatura para conhecer a atividade do eixo HPA em deprimidos considerando-se as medidas basais dos hormônios e analisar criticamente as metodologias utilizadas. **Método:** Foi realizada busca de artigos nas bases de dados PUBMED e SCIELO. Na primeira base de dados, introduziu-se as palavras-chave: "Depressive Disorder", "HPA axis" e na segunda utilizou-se os termos "Depression" or "Depressão" and "HHA" or "HPA axis". Optou-se por pesquisa realizada em humanos adultos, em inglês e português, do ano 2000 até 2011. **Resultados:** Dos 27 artigos selecionados, obteve-se como resposta do eixo HPA tanto a hiperatividade, como atividade desregulada, hipoatividade ou não alteração. Tais resultados dependem das variáveis e dos hormônios estudados; do fluido coletado: plasma, urina, saliva, líquido cérebro raquidiano; do horário de coleta; do número de coletas; da análise estatística utilizada, do subtipo de doença depressiva, dentre outros. **Conclusões:** Os resultados não apresentam consenso em relação a atividade do eixo HPA. Considerando as variáveis estudadas, o eixo HPA, na maioria das vezes, apresenta-se disfuncional na presença da depressão.

Descritores: Depressão, eixo HPA, revisão, análise crítica, medida basal, cortisol

Abstract

Among the endocrine changes in depressed people, the most studied is that of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Studies show different range of responses from the axis in depression. **Objective:** We performed a systematic literature review in order to assess the HPA axis activity in depressed considering the baseline measurements of the hormones of this axis and perform a critical analysis of the methodologies used. **Method:** We performed search for articles in the databases PubMed and SciELO. In the first database, was introduced the keywords: "Depressive Disorder", "HPA axis" and in the second used the terms "Depression" or "Depressão" and "HPA" or "HPA axis". We limit to research in adult humans, in English and Portuguese, from the year 2000 until 2011. **Results:** Of the 27 selected articles, obtained HPA axis hyperactivity, unregulated activity, hypoactivity or remains unchanged. These results depend on the variables and hormones studied, collected fluid: plasma, urine, saliva, cerebrospinal fluid; the time of collection, the number of collections, the subtype of the depressive disease, among others. **Conclusions:** The results do not have consensus on HPA activity. Considering the variables studied, the HPA axis, in most cases, it appears dysfunctional in the presence of depression.

Keywords:: Depression, HPA axis, review, critical analysis, baseline measurement, cortisol

INTRODUÇÃO

Depressão é caracterizada por uma ampla gama de sintomas como: o humor deprimido, a perda de interesse ou de prazer, de energia reduzida, levando a uma fadigabilidade aumentada e atividade diminuída. Também o cansaço marcante após esforços leves é comum. Acrescenta-se, ainda, que a concentração e atenção reduzidas e o pessimismo com o futuro e as idéias ou atos autolesivos ou suicidas são comuns ^{1,2}. Além destes sintomas, o quadro é geralmente acompanhado de alterações orgânicas como os transtornos de sono, do apetite e da função sexual, da perda ou ganho de peso e do retardo ou agitação psicomotora³.

A depressão é a causa mais comum de morbidade psiquiátrica em adultos em todo o mundo. Ela tem importante consequência psicossocial e está associada ao aumento da incidência de doença cardíaca ⁴, de hipertensão ⁵, de diabetes ⁶ e de alterações no lipidograma ⁷. Entre as alterações endocrinológicas em pessoas deprimidas, a alteração mais estudada é a do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Após um evento estressante, o hipotálamo libera o Hormônio liberador da Corticotrofina (HLC) que é transportado para a Hipófise anterior onde estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (HACT). Este é liberado e transportado para a glândula adrenal. Nela há produção e liberação do Glicocorticóide Cortisol, dentre outros hormônios. Quando os níveis de cortisol estão aumentados, ocorre um feedback negativo levando a um efeito inibitório à liberação hormonal em um ou vários pontos de liberação dos hormônios retro mencionados^{8,9,10,11}. O Cortisol é o hormônio principal de resposta ao estresse e alterações de seu nível ou do nível dos hormônios citados podem levar a transtornos neuroendócrinos importantes. Estudos realizados mostram que, em deprimidos, o

eixo HPA pode estar alterado, apresentando sua atividade aumentada ou diminuída, ou seja, o eixo pode estar em hiperatividade ou hipoatividade, resultando em níveis basais dos hormônios desse eixo aumentados ou diminuídos respectivamente. Sua atividade também pode estar desregulada, sendo que essa alteração pode se dar devido ao nível aumentado de um dos hormônios em diferentes horários do dia e inalterado ou diminuído em outros. Além do mais, um dos hormônios pode estar com seu nível alterado, enquanto outro não, mostrando uma desregulação do mecanismo de feedback^{8,9}. Em um artigo de revisão, Manica et al¹² referem uma série de relatos demonstrando que alterações no eixo HPA de deprimidos causa nível plasmático alto de cortisol. O estresse causado pela depressão leva à hiperatividade do eixo HPA devido a um aumento na secreção do HLC pelo hipotálamo e uma hiperresponsividade do córtex adrenal pelo HACT. Segundo Holsboer et al¹³ a hiperatividade do eixo HPA na Depressão Maior é um dos mais consistentes achados em psiquiatria. Uma significativa porcentagem de pacientes tem apresentado concentrações altas de cortisol no plasma, urina e fluido cérebro-espinhal, uma resposta exagerada do HACT e alargamento da pituitária e glândula adrenal, estes se relacionam com a depressão melancólica.

Embora existam muitas pesquisas que resultam em hiperatividade do eixo HPA, existem autores cujos artigos de revisão demonstram que a resposta do eixo depende do tipo de depressão. Juruena and Cleare¹⁴ encontraram que, em relação à depressão, a atividade do eixo está aumentada em depressão crônica grave e melancólica e está diminuída em depressão atípica e sazonal. Mello et al¹⁵ estudaram sobre a relação entre estresse, eixo HPA e depressão e concluíram que as alterações desse eixo dependem de diversos fatores, dentre eles a gravidade e

tipo de depressão, o genótipo, história de trauma na infância, temperamento e, provavelmente, resiliência.

Para avaliar o estado endócrino de uma pessoa, existem testes de laboratório que podem envolver dosagens dos níveis basais de hormônios, bem como Testes Dinâmicos. Em relação ao primeiro, sabemos que, ao longo dos anos, foram desenvolvidos ensaios para dosar os hormônios nos fluidos corporais. Como exemplo temos o radioimunoensaio (RIE), o ensaio Imunorradiométrico (EIRM), a Eletroquimioluminescência (EQL), a Quimioluminescência (QL), o Radioensaio (RE), dentre outros. Em relação aos Testes Dinâmicos ou de estímulo, dá-se um hormônio que estimula a liberação de outro hormônio. Quando se testa a supressão do eixo HPA, um glicocorticóide sintético como a dexametasona suprime a secreção de HACT e, na ausência ou diminuição dele, a glândula suprarrenal ou adrenal deixa de secretar cortisol. Contrastando com pessoas com sua glândula em estado normal, pacientes deprimidos podem permanecer hipercortisolêmicos devido a crônica hiperatividade do eixo HPA^{8,9}.

Em estudos pioneiros, Carrol et al¹⁶ encontraram que pacientes deprimidos não apresentavam supressão ao teste de supressão da dexametasona, o que demonstrava hiperatividade do eixo HPA refletindo em hipercortisolemia. Desde então, muitos autores têm utilizado de diferentes testes para avaliar o funcionamento do eixo HPA na depressão.

Sabe-se que existem formas de minimizar o viés do estudo através de critérios de exclusão. Para estudos do eixo HPA, devemos avaliar a condição física e excluir sujeitos que sejam usuários de mais do que 25 cigarros por dia, que apresentem doença viral precedendo duas semanas ou durante o procedimento. Deve-se excluir, ainda, gravidez ou lactação, dependência de álcool e/ou drogas

ilícitas, doença física significativa como alergia severa, doença auto-imune, hipertensão, graves problemas hepáticos, renais, gastrointestinais, hematológicos, endócrinos, pulmonares, gastrointestinais ou neurológicos, uso de medicamentos, e hormônios, ficando a critério de cada pesquisador incluir aqueles com uso de psicotrópico. Deve-se também excluir outras doenças psiquiátricas. Em relação aos participantes do grupo controle, é necessário avaliá-los através de uma história clínica completa e exame físico, devendo-se incluir os indivíduos saudáveis que não fizerem uso de medicações psicotrópicas e/ou hormonal (incluindo contraceptivos orais) e devem ser excluídos do estudo aqueles que tiverem história pessoal ou familiar (de primeiro grau), prévia ou atual de doença psiquiátrica, além de se realizar testes de urina para uso de drogas ilícitas e gravidez antes do início do estudo. Dessa forma, minimiza-se o viés, os estudos ficam mais uniformes e mais fáceis de serem comparados¹⁷ minimizando o viés do estudo, utilizando desses critérios de exclusão.

JUSTIFICATIVA:

Considerando que existem controvérsias em relação ao funcionamento do eixo HPA na depressão, faz-se necessário uma busca de estudos metodologicamente bem realizados que avaliem a atividade do eixo e forneçam informações que permitam entender os motivos que levam às variadas respostas do mesmo.

OBJETIVOS:

Realizar revisão sistemática da literatura e avaliar criticamente os modelos metodológicos existentes nos artigos que avaliem o funcionamento do eixo neuroendócrino HPA através de medidas basais dos hormônios.

METODOLOGIA:

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados PUBMED e SCIELO. Na primeira base de dados, introduziu-se as palavras-chave: "Depressive Disorder"; "HPA axis". Evitou-se a palavra-chave *Depression* porque ela amplia a pesquisa para qualquer assunto que envolva a palavra sem que, necessariamente, haja o Transtorno Depressivo. Para a segunda base de dados, o termo *Depression* ou Depressão foi mais adequado porque era necessário ampliar o número de referências, além de se associar as palavras-chave: HHA ou "HPA axis". Foram utilizados os seguintes limites: pesquisa em humanos adultos, com idade superior a 18 anos, em inglês e português, a partir do ano 2000. Refinou-se a busca por meio da pesquisa sistemática nos resumos dos artigos incluindo-se aqueles que avaliem o funcionamento do eixo neuroendócrino HPA através de medidas basais dos hormônios em pessoas deprimidas nas bases de dados PUBMED e SCIELO.

Nessa revisão serão incluídos somente os estudos que fornecem uma informação direta do estado do eixo HPA, ou seja, através das medidas dos níveis dos hormônios no seu estado basal em pacientes deprimidos. Dessa forma, não serão incluídos artigos com desafios, nos quais são utilizados medicamentos ou hormônios para avaliação do funcionamento do eixo HPA. Somente serão incluídos estudos com testes, sejam eles farmacológicos ou psicológicos, se houver análise

dos resultados em separado, ou seja, se, no estudo, houver avaliação do eixo no seu estado basal e após, for realizado algum teste. Somente os resultados antes do teste serão considerados para a revisão presente.

Além do descrito, os critérios de exclusão utilizados no estudo de revisão em função das bases de dados pesquisadas, juntamente com o número total de artigos, bem como o número de artigos excluídos, repetidos, incluídos e selecionados encontram-se na figura 1.

INSERIR FIGURA 1

RESULTADOS:

Dos 27 artigos selecionados, encontramos que o número de publicações que avaliaram a atividade desse eixo através de medidas basais encontra-se como se segue:

INSERIR FIGURA 2

Entre os anos 2000 e 2011, tem-se que aproximadamente 60% das pesquisas realizadas sobre o tema citado, ocorreram nos anos 2003-04 e 2007-08.

Dentre os estudos, diversas foram as variáveis estudadas em deprimidos. Em 16 estudos tivemos variáveis em comum: em quatro o paciente apresentava depressão na fase de remissão ou recuperação¹⁸⁻²¹; em outros quatro, o que tornava os estudos parecidos era o fato de terem estudado o eixo em subtipos de depressão²²⁻²⁵; em dois, estudou-se a interferência de eventos diários pelos quais passam as pessoas na atividade do eixo^{21,26}; em outros dois estudos, os autores optaram por avaliar o ritmo circadiano e/ou ultradiano do eixo^{27,28}; em mais dois estudos, verificou-se a resposta do eixo HPA em deprimidos, comparando com outra

doença psiquiátrica^{28,29}; finalmente, em dois estudos, focou-se na interferência do sistema renina-angiotensina-aldosterona no eixo HPA^{30,31}.

As variáveis estudadas encontram-se como se segue:

INSERIR TABELA 1

Dentre os artigos, o cortisol foi estudado em todos eles¹⁸⁻⁴⁴, seguido pelo HACT^{19,22,24,27,28,31,35,40} (em 8 artigos; 29,63%) e prolactina^{29,38} (em 2 artigos; 7,4%). O Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S)³² e o HLC³⁶ só apareceram em um estudo cada (3,7%). Na maior parte dos estudos, houve hiperatividade^{18,20,22-25,29,30,32,34,42-44} (13 artigos; 48,15%) ou a atividade do eixo HPA estava desregulada^{21,27,28,31,35,37,38-41} (10 artigos; 37,04%). Em poucos estudos, havia hipoatividade^{19,26,36} (03 artigos; 11,11%) do eixo ou não havia alteração³³ (01 artigo; 3,7%). Na figura 03 ilustramos os resultados considerando o tipo e quantidade de hormônios estudados no total e a proporção desses hormônios em relação a atividade do eixo.

INSERIR FIGURA 3

A seguir caracterizamos os estudos, conforme a atividade do eixo, analisando os principais resultados, conforme as respostas e a função do eixo HPA em deprimidos. Busca-se, dessa forma, compreender os motivos que levaram a essas diferentes respostas.

Considerando os 13 estudos que geraram a hiperatividade, temos que a faixa etária variou desde 18 até 66 anos de idade, predominando o sexo feminino em todos os estudos, exceto um²² em que no grupo controle havia mais homens (52,94%). O número de participantes variou de 12 a 1029, sendo que em 09^{18,20,22-24,29,30,32,44} estudos, este número não ultrapassou 100 e em quatro^{25,34,42,43}, havia

mais de 100 pessoas estudadas. Nove estudos^{18,22,24,25,30,32,34,44} eram do tipo caso-controle, prospectivo; dois^{42,43} eram do tipo coorte prospectivo e dois^{23,29} estudos eram prospectivos não controlados. Em todos os estudos, o diagnóstico de depressão foi baseado nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). As escalas aplicadas para avaliar a gravidade da depressão foram a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em quatro estudos, sendo que, em dois estudos a escala era de 17 itens^{20,32} e em um²² era de 21 itens. Em um³⁴ desses estudos, associou-se à HAM-D de 17 itens, o Inventário de depressão de Beck (BDI). Em quatro^{18,23,24,44} estudos utilizou-se a Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), em três^{25,42,43}, o Inventário de Sintomatologia depressiva (IDS) e em dois^{29,30}, o BDI-II. A gravidade da depressão variava de moderada a grave. Dentre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos^{18,20,22-25,29,30,32,34,42-44}, seguido pelo HACT^{24,25,35} (três estudos), prolactina³⁸ (um estudo) e o DHEA-S³² (um estudo). Considerando esses 05 estudos, dois hormônios diferentes foram avaliados, sendo três^{22,24,25} com cortisol e HACT, um com cortisol e prolactina²⁹ e, outro, com cortisol e DHEA-S³². Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: plasma^{22-24,29,32} (05 estudos), saliva^{18,20,29,30,42-44} (07 estudos) e urina³⁴. Em 07 estudos, os participantes usaram medicamentos antidepressivos^{23,25,29,32,43,44} (06 estudos), benzodiazepínicos^{23,32,43,44} (04 estudos), antipsicóticos²³ e anticoncepcionais³². Entre esses, em dois estudos^{43,44} foram usados antidepressivo e benzodiazepínico, em outros dois^{25,29}, somente antidepressivo, em um³² estudo foram usados três medicamentos (antidepressivo, benzodiazepínico e anticoncepcional), e em outro²³ foram usados antidepressivo, benzodiazepínico e antipsicótico. Em 06 estudos^{18,20,24,30,34}, não houve uso de medicamento nos dias próximos da coleta de dados. Para avaliar o

nível de hormônio estudado, o número de amostras variou desde uma até 144 em um dia.

Levando-se em conta os 10 estudos que encontraram uma resposta desregulada do eixo HPA, a faixa etária variou de 18 a 74 anos. Quanto à proporção homem/mulher, o sexo feminino predominou em três estudos^{21,31,39} e o masculino em outros três^{27,35,41}. Dois^{28,38} estudos foram realizados somente com mulheres e um⁴⁰ somente com homens, sendo que, em um³⁷ estudo não houve informação quanto ao gênero dos participantes. O número de participantes variou de 07 a 77. Nove^{21,27,28,31,35,37-40} estudos eram do tipo caso-controle, prospectivo e um⁴¹ estudo era prospectivo não controlado. Em 08 estudos, o diagnóstico de depressão foi realizado através dos critérios diagnósticos do DSM-IV^{21,28,31,35,37-39,41}, em dois^{27,40} foi baseado no DSM III-R. A escala HAM-D foi aplicada para avaliar a gravidade da depressão em 09 estudos (em dois^{27,40} estudos foram utilizadas a HAM-D de 21 itens e em um²¹ a de 17. Nos outros estudos^{28,31,35,37,41} não se especificou de quantos itens a escala era e em um³⁹ desses utilizou-se a HAM-D e o BDI-II) e a MADRS em um³⁸, sendo que a gravidade da depressão variava de moderada a grave. Dentre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos, seguido pelo HACT^{27,28,31,35,40} (05 estudos) e prolactina³⁸ (01 estudo). Considerando esses 06 estudos, 02 hormônios diferentes foram avaliados, sendo 05 com cortisol e ACTH^{27,28,31,35,40} e 01 com cortisol e prolactina³⁸. Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: plasma^{27,31,35,37,38,40,41} (07 estudos), saliva^{21,39} e urina²⁸, sendo que nenhum estudo utilizou de mais de um fluido. Em quatro^{21,35,39,41} estudos, os medicamentos mais utilizados foram antidepressivos^{21,35,39,41}, benzodiazepínicos^{21,35,39,41}, antipsicóticos^{21,35}, estabilizadores de humor³⁵ e anticoncepcionais^{21,39}. Em seis estudos^{27,28,31,37,38,40}, não houve uso de

medicamentos. Para avaliar o nível de hormônio estudado, o número de amostras variou desde uma até 72 em um dia.

Em relação aos três estudos que geraram hipoatividade do eixo HPA, temos que a faixa etária variou de 29 a 61 anos e o sexo feminino predominou em todos eles. O número de participantes variou de 16 a 45. Os três estudos eram do tipo caso-controle, prospectivo. Em dois estudos^{19,26}, o diagnóstico de depressão foi realizado através dos critérios diagnósticos do DSM-IV, em um³⁶, foi baseado no DSM-III. A HAM-D foi aplicada para avaliar a gravidade da depressão em todos. Os deprimidos apresentaram depressão moderada a grave. Dentre os hormônios, o cortisol foi estudado em todos, seguido pelo HLC³⁶. Em um³⁶ estudo, 02 hormônios diferentes foram avaliados, sendo eles o cortisol e o HLC. Os fluidos utilizados para detecção do nível dos hormônios foram: saliva^{19,26,36}, urina^{19,36} e fluido cérebro-espinhal (FCE)³⁶, sendo que em três^{19,26,36} estudos foram utilizados saliva, em dois^{19,36}, urina e em um³⁶ o FCE. Em dois^{26,36} estudos, os participantes usaram medicamentos, em um¹⁹, não. Para avaliar o nível de hormônio estudado, o número de amostras variou desde uma a 10 por dia.

Em relação ao estudo que não gerou alteração da atividade do eixo, temos que a faixa etária variou de 22 a 40 e somente foram estudadas pessoas do sexo feminino. O número de participantes variou de 12 a 15. O estudo era caso-controle, prospectivo. O diagnóstico foi baseado nos critérios diagnósticos do DSM-IV e não foi referida a escala utilizada para avaliação da gravidade da depressão. O hormônio avaliado foi o cortisol na saliva. As participantes usaram medicamentos tanto antidepressivos, quanto benzodiazepínicos e o número de amostras foi de 12 por dia, repetidas por 04 vezes ao longo de um mês.

Os principais resultados encontrados nos 27 estudos selecionados como descrito acima encontra-se na tabela 2.

INSERIR TABELA 2

Dentre os principais medicamentos utilizados pelos participantes, tivemos os antidepressivos, os benzodiazepínicos, os antipsicóticos, os anticoncepcionais e os estabilizadores de humor, totalizando 14^{18,19,21-24,26,29,32,33,35,36,39,41} (51,85%) estudos em que os pacientes utilizaram medicamentos entre os 27 estudados. Se verificarmos o uso de medicamentos e a atividade do eixo, teremos que a maioria dos estudos (07, 25,93%)^{28,20,22,23,29,32,34}, resultou em resposta hiperativa do eixo HPA; quatro (14,81%)^{21,35,39,41} em desregulação do eixo, dois (7,41%)^{26,36} em hipoatividade e um (3,70%) estudo³³ em que se usou medicamento e a resposta foi a atividade inalterada. Veja figura 4 onde se verificam as proporções dos medicamentos adotados e a resposta do eixo HPA.

INSERIR FIGURA 4

Os estudos apresentaram critérios de exclusão adequados, porém para cada estudo algum critério faltou, dentre os mais comuns, cita-se: uso de cigarro, antidepressivo tricíclico, uso de anticoncepcional e substâncias de abuso, não exclusão de outras doenças psiquiátricas e, para o grupo controle, além do citado, não exclusão de história familiar de depressão e/ou história passada de depressão.

DISCUSSÃO:

Há, ainda, muita controvérsia na literatura estudada quanto a atividade do eixo HPA na depressão, mas observa-se que, na maioria (96,3%) dos estudos,

houve alteração na atividade do mesmo, estando ela aumentada, desregulada ou diminuída. Em revisão⁴⁵ alguns estudos confirmaram a hipercortisolemia em depressão melancólica e psicótica. Nessa revisão, os autores relataram o estudo de Joyce et al⁴⁶ que demonstraram que os níveis plasmáticos de cortisol são maiores em pacientes deprimidos em comparação a controles saudáveis, assim como em pacientes deprimidos com sintomas melancólicos quando comparados àqueles sem sintomas melancólicos. Os estudos^{47,48}, os quais afirmaram que a depressão psicótica é o subtipo mais associado à hipercortisolemia e à não-supressão do cortisol após o TSD (Teste de supressão pela Dexametasona). Além do mais, Van Wijnendaele et al⁴⁹ encontraram resultados anormais no TSD em cerca de 50% dos 130 pacientes em estudo sobre anormalidades biológicas em pacientes deprimidos. Ainda, nessa revisão, encontraram que em estudos⁵⁰, a hipercortisolemia (basal ou em resposta ao TSD) é evidente em pacientes com depressão maior e tem sido relacionada a diversas alterações comportamentais, como distúrbios do sono, lassidão, diminuição da atenção, diminuição da libido, distúrbios psicomotores, ansiedade e ideação suicida. No entanto, há dificuldades para interpretar esses dados, pois os estudos analisados demonstram que nem todos os pacientes deprimidos são hipercortisolêmicos e nem todo paciente hipercortisolêmico apresenta depressão⁵⁰.

Para entender os motivos que levaram a respostas diferentes do eixo HPA em deprimidos é fundamental observar como os estudos foram realizados. Nos 27 artigos estudados, investigou-se o eixo, porém, considerando diferentes variáveis, o que impede comparar os resultados dos diferentes estudos entre si. Além dessas diferenças, tais resultados dependem dos hormônios estudados, do fluido coletado (plasmático, urinário, salivar, cérebro-espinhal), do horário de coleta, do número de

coletas, da análise estatística utilizada, do número, sexo e idade dos participantes, dos critérios de inclusão e exclusão, dentre outros.

Apesar de algumas semelhanças apresentadas nos 16 estudos em que tivemos variáveis em comum, diferenças em cada estudo como metodologia adotada, hormônio estudado, presença de subtipos diferentes de depressão, também não permitiram a comparação dos resultados.

A faixa etária nos diferentes estudos variou amplamente de um extremo a outro, podendo ser um dos motivos para as variadas respostas do eixo HPA. Há estudos que mostraram que há diminuição da Resposta do Cortisol ao Acordar (RCA: normalmente são retiradas amostras do cortisol salivar após o participante acordar ou seja, no tempo zero e a cada 15 minutos até completar 01 hora) conforme a idade^{51;52,53}, bem como o DHEA-S geralmente declina com a idade⁵⁴.

Em relação a pesquisas realizadas somente com homens ou somente com mulheres, sabe-se que, na diferença entre sexos, as mulheres possuem maior reatividade do eixo a rejeição social, enquanto os homens reagem mais a estressor relacionado a realização pessoal^{55,56,57}. Além do mais, existe uma diferença estrutural entre sexos (morfologia, tipo e número de sinapses) e diferença no funcionamento fisiológico (apoptose, sinaptogênese e processos dendríticos) na regulação da atividade do eixo HPA que são alteradas pela interação com idade e severidade da doença⁵⁸. Dessa forma, não há como generalizar os dados desses estudos quanto a reatividade do eixo quando se considera somente um dos sexos.

Nos estudos, podemos observar uma grande variação no número dos participantes, desde amostras muito pequenas até grandes amostras, diferenças no método de análise dos resultados e diferenças entre os indivíduos. Segundo

Posener et al²⁷, as razões para achados variáveis a respeito da regulação do cortisol e ACTH na depressão não estão claros. Pode-se incluir a frequência de amostragem, de métodos de análise e heterogeneidade do paciente. Ainda considerando essas diferenças, quanto menor a amostra mais difícil generalizar os resultados.

O uso de medicamentos para realização de pesquisa para avaliação do eixo HPA permanece contraditório. Sabe-se que, em alguns estudos, os pacientes usaram benzodiazepínicos, porém o mesmo pode inibir o CRH e suprimir a secreção de cortisol e ACTH. Segundo Ekstrom et al⁵⁹, e Kostoglou-Athanassiou et al⁶⁰, o uso de contraceptivo oral diminui o nível plasmático de vasopressina (substância que exerce influência no eixo HPA) e segundo Amin et al⁶¹, há aumento do nível de cortisol. Em alguns estudos, o uso de droga antipsicótica pode influenciar o nível de cortisol e arginina-vasopressina plasmático^{62,63}. Antidepressivos tricíclicos podem afetar o eixo HPA⁴².

Por outro lado, o uso de medicamento pode agir melhorando os sintomas depressivos, influenciando o estado mental e a atividade neuroendócrina. Contrariamente, em 13 estudos (48%), tanto os realizados em pacientes deprimidos, como em deprimidos na fase de recuperação e remissão, os participantes não usaram medicamentos, nesse caso, não houve influência de drogas no eixo.

Há algumas semelhanças quando se considera a totalidade dos artigos: em sua grande maioria, o estudo foi caso-controle, o cortisol foi avaliado em todos, sendo a saliva e o plasma os fluidos mais pesquisados. A técnica mais utilizada foi o RIE, os questionários e escalas, em sua maioria, foram baseados nos critérios

diagnósticos do DSM-IV e Hamilton, respectivamente e a intensidade da depressão variava de moderada a grave. Mesmo assim as respostas do eixo foram diferentes. Dos 04²²⁻²⁵ estudos que pesquisaram subtipos de depressão, 02 envolveram a depressão melancólica^{22,24}, resultando em hiperatividade do eixo, esse achado vai de encontro com estudo ⁶⁴, que estudaram 40 deprimidos melancólicos e encontraram nível mais alto de cortisol em 80% dos participantes. Segundo uma recente revisão de estudos latino-americanos⁶⁵ fundamentam o diagnóstico da melancolia com uma psicopatologia e psiconeuroendocrinologia própria que fundamentam ser reconhecida como um transtorno de humor identificável e merecedor de uma atenção específica nos sistemas de classificação, como um transtorno de humor distinto, identificável e especificamente tratável. Nessa revisão encontraram que a depressão maior típica (melancólica) caracteriza-se por ativação excessiva dos sistemas fisiológicos de estresse, do sistema noradrenérgico no locus coeruleus e do eixo HPA.

Considerando-se o exposto, a realização dessa revisão traz como possíveis implicações futuras, o desenvolvimento de novas metodologias para avaliação do eixo. Dentre elas, se considerarmos apenas o eixo em si, devemos considerar a importância de inserir no estudo todos os critérios de exclusão já mencionados, minimizando-se o viés do estudo. Porém, é importante considerar que existem outras diferenças que podem influenciar no estudo. Ou seja, a interação biológico-ambiente. Dentre elas, conforme Mello et al¹⁵ tem-se a hereditariedade, o ambiente na infância, podendo levar a traumas, o temperamento que dá ao indivíduo a capacidade de lidar com o ambiente, a resiliência, que pode explicar os diferentes tipos de respostas ao mesmo evento estressante. A união desses diversos fatores poderiam gerar metodologias mais adequadas no estudo do eixo HPA.

CONCLUSÕES

Em relação aos 27 artigos apresentados, verifica-se que foram estudadas diferentes variáveis que podem alterar a atividade do eixo HPA. Em sua maioria, a atividade do eixo HPA em deprimido está aumentada ou desregulada, mas, apesar de algumas semelhanças entre os artigos, tivemos, também, atividade diminuída ou inalterada. Mais estudos são necessários para avaliar a atividade do eixo HPA, por meio de medidas basais. Replicação dos estudos viabilizaria a comparação dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351p. Tradução de: The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders clinical descriptions and diagnostic guidelines.
2. ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. *Critérios diagnósticos do DSM-IV: referência rápida*. Tradução de Dayse Batista. 4.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. P.155-191. Tradução de: Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV.
3. Akiskal HS. Transtornos do Humor: características clínicas. In: Kaplan, HI; Sadock BJ, editors. *Tratado de psiquiatria*. 6nd ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.1231-1260.
4. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66:802–813.
5. Farmer A, Korszun A, Owen M J, Craddock N, Jones L, Jones I, Gray J, Williamson R J, McGuffin P. Medical disorders in people with recurrent depression. Medical disorders in people with recurrent depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;192, 351–355.
6. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biological Psychiatry*. 2003;54(3):317-329.
7. Veen G, Giltay EJ, Derijk RH, Van Vliet IM, Van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism*. 2009;58(6):821-7.
8. Baxter JD. Doenças endócrinas e da reprodução: princípios de endocrinologia. In: Wyngaarden JB, Smith LH, editors. *Cecil Tratado de medicina interna*. 16nd ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1984. p.1158-1172.
9. Liddle GW. Doenças endócrinas e da reprodução: córtex adrenal. In: Wyngaarden JB, Smith LH, editors. *Cecil Tratado de medicina interna*. 16nd ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1984. p.1244-1262.
10. Rubinow DR, Schmidt PJ. Psiconeuroendocrinologia. In: Kaplan, HI; Sadock BJ, editors. *Tratado de psiquiatria*. 6nd ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.137-144.

11. Stern RA, Prange AJ. Aspectos neuropsiquiátricos das doenças endócrinas. In: Kaplan, HI; Sadock BJ, editors. *Tratado de psiquiatria*. 6nd ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p.137-144.
12. Manica, ALM, Leães CGS, Frey BN, Juruena, NF. The Role of Depression in Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73(2):244-250.
13. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*. 1996(17):187– 205.
14. Juruena M F, Cleare A J, M Pariante C M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):189-201.
15. Mello, AF, Juruena MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA. Depression and stress: is there an endophenotype? *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2007;29(1):S13-18.
16. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenal cortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1039–1044.
17. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry*. 2009;194:342-349
18. Aubry JM, Jermann F, Gex-Fabry M, Bockhorn L, Van Der Linden, M, Gervasoni N, Bertschy G, Rossier MF, Bondolf IG. The cortisol awakening response in patients remitted from depression. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1199-204.
19. Ahrens T, Deuschle M, Krumm B, Van Der Pompe G, Den Boer JA, Lederbogen F. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosom Med*. 2008;70(4):461-77.
20. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1890-1.
21. Havermans R, Nicolson NA, Berkhof J, Devries MW. Patterns of salivary cortisol secretion and responses to daily events in patients with remitted bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(2):258-65.

22. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanes H A, Liu PY, Veldhuis JD. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand, Suppl.* 2007;115(suppl.433):90-103.
23. De Winter R F, Van Hemert AM, Derijk RH, Zwinderman KH, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, Goekoop JG. Anxious-retarded depression: relation with plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):140-7.
24. Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3): 305-11.
25. Wardenaar KJ, Vreeburg SA, Van Veen T, Giltay EJ, Veen G, Penninx BW, Zitman FG. Dimensions of depression and anxiety and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry.* 2011;69(4):366-73.
26. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2003;65(5):836-41.
27. Posener JA, Debattista C, Williams GH, Chmura Kraemer H, Kalehzan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):755-60.
28. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology.* 2000;25(2): 267-76.
29. Bob P, Fedor-Freybergh P, Jasova D, Bizik G, Susta M, Pavlat J, Zima T, Benakova H, Raboch J. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. *Med Sci Monit.* 2008;14(10):CR499-504.
30. Stanton BR, David AS, Cleare AJ, Sierra M, Lambert MV, Phillips ML, Porter RJ, Gallagher P, Young AH. Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with depersonalization disorder. *Psychiatry Res.* 2001;104(1):85-9.
31. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls: a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry.* 2003;29:3-15.

32. Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huyser J, Lieveerse R, Schene AH. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res.* 2004;128(2):117-22.
33. Bao AM, Ji YF, Van Someren EJ, Hofman MA, Liu RY, Zhou JN. Diurnal rhythms of free estradiol and cortisol during the normal menstrual cycle in women with major depression. *Horm Behav.* 2004;45(2):93-102.
34. Grant MM, Friedman ES, Haskett RF, Riso LP, Thase ME. Urinary free cortisol levels among depressed men and women: differential relationships to age and symptom severity? *Arch Womens Ment Health.* 2007;10(2):73-8.
35. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, Schatzberg AF. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):275-81.
36. Lindqvist D, Isaksson A, Träskman-Benz L, Brundin L. Salivary cortisol and suicidal behavior--a follow-up study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(8):1061-8.
37. Mathew SJ, Coplan JD, Goetz RR, Feder A, Greenwald S, Dahl RE, Ryan ND, Mann JJ, Weissman MM. Differentiating depressed adolescent 24 h cortisol secretion in light of their adult clinical outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(7):1336-43.
38. Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004;127(3):217-26.
39. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatric Res.* 2004;126(1):1-13.
40. Posener JA, Debattista C, Veldhuis JD, Province MA, Williams GH, Schatzberg AF. Process irregularity of cortisol and adrenocorticotropin secretion in men with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(9):1129-37.
41. Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P, Yuen HP, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yung AR, McGorry PD. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):561-9.

42. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, Van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, Van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):617-26.
43. Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJ, Van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, Penninx BW. Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry*. 2010;197(3):180-5.
44. Veen G, Giltay EJ, Derijk RH, Van Vliet IM, Van Pelt J, Zitman FG. Salivary cortisol, serum lipids, and adiposity in patients with depressive and anxiety disorders. *Metabolism*. 2009;58(6):821-7.
45. Alheira FV, Brasil MAA. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. *Rev Psiquiatr*. 2005;27(2):177-186.
46. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament and hypercortisolemia in depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151(2):195-8.
47. Stefos G. Neuroendocrine tests and sleep EEG anomalies in psychotic depression. *Acta Psychiatr Belg*. 1993;93:311-21.
48. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1497-503.
49. Van Wijnendaele R, Hubain P, Dramaix M, Mendlewicz J, Linkowski P. Influence of depressive history on biological parameters in major depression. *Encephale*. 2002;28(1):51-8.
50. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med*. 1999;61:698-711.
51. Ice GH. Factors influencing cortisol level and slope among community dwelling older adults in Minnesota. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*. 2005;20:91-108.
52. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:35-47.
53. Lasikiewicz N, Hendrickx H, Talbot D, Dye L. Exploration of basal diurnal salivary cortisol profiles in middle-aged adults: associations with sleep quality and metabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:143-51.
54. Kroboth PD, Firoozeh SS, Pittenger A, Fabian TJ, Frye .F. DHEA and DHEA-S: a review. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:327-348.

55. Kirschbaum C, Wuest S, Helhammer D. Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med*. 1992;54: 648–657.
56. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*. 2005; 69:113–132.
57. Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry*. 2002;52:318–327.
58. Halbreich U, Lumley LA. The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance. *J Affect Disord*. 1993;29:159–173.
59. Ekstrom P, Akerlund M, Forsling M, Kindahl H, Laudanski T, Mrugacz G. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment: effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:680–684.
60. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1998;49: 209–216.
61. Amin ES, El Sayed MM, El Gamel BA, Nayel SA. Comparative study of the effect of oral contraceptives containing 50 microgram of estrogen and those containing 20 microgram of estrogen on adrenal cortical function. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137:831–833.
62. Gattaz WF, Hannak D, Beckmann H. Increased CSF cortisol levels after neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:351–354.
63. Raskind MA, Courtney N, Murburg MM, Backus FI, Bokan JA, Ries RK et al (1987). Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 22:453–462.
64. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord*. 2007;100(1-3):65-73.
65. Juruena MF, Calil HM, Fleck M, Del Porto JA. Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2011;33:S37-47.

Figura 1: Metodologia de seleção dos artigos

Figura 2 - Distribuição dos artigos selecionados por número de publicações ao ano

Tabela 1: Tipos de Variáveis estudadas no eixo HPA em deprimidos e número de estudos

Variável	Número de estudos
Depressão remitida	4(14,8%)
Subtipos de depressão	4(14,8%)
Eventos diários	2(7,4%)
Ritmo circadiano e/ou ultradiano	2(7,4%)
Depressão comparada com outra doença psiquiátrica	2(7,4%)
SRAA	2(7,4%)
Gravidade da depressão	1(3,7%)
Fases do ciclo menstrual	1(3,7%)
Sintomas dissociativos	1(3,7%)
Diferenças entre homens e mulheres	1(3,7%)
Tentativa de suicídio	1(3,7%)
Curso da depressão	1(3,7%)
Variabilidade intraindividual	1(3,7%)
Análise estatística	1(3,7%)
Ultra risco para psicose	1(3,7%)
Perfil lipídico e adiposidade	1(3,7%)
Vulnerabilidade biológica	1(3,7%)
Pulsatilidade do hormônio	1(3,7%)
total	*26(96,23%)

*a soma de variáveis é de 28 porque em 02 estudos usou-se 02 variáveis. A soma de estudos que utilizou de variáveis na depressão foi 26(96,23%). Em um estudo, relacionou-se apenas a depressão com o eixo HPA sem associar alguma variável específica.

Figura 3: Proporção dos hormônios estudados em relação a atividade do eixo e o total dos estudos

Tabela 2: Distribuição dos resultados segundo a atividade do eixo

	Hiperatividade: 13 (48,15%)	Desregulada: 10 (37,04%)	Hipoatividade: 03 (11,11%)	SA: 01 (3,7%)
Idade (anos)	18-66	18-74	29-61	22-40
Sexo	53,8%-77% F	50-85,71% F (03E) 54,4-60,9% M (03E) 100% F (02E) 100% M (01E) 01E: SI	51,42%-68,75% F	100% F
Nº de participantes	Até 100: 09 (69,23%) >100: 04 (30,77%)	Até 100: 10 (100%)	Até 100: 3 (100%)	Até 100: 01 (100%)
Tipo de estudo	CC: 11 (84,62%) NC: 02 (15,38%)	CC: 09 (90%) NC: 01 (10%)	CC: 03 (100%)	CC: 01 (100%)
Hormônio	Cortisol: 13 (100%) ACTH: 03 (23,07%) Prolactina: 01 (7,69%) DHEAS: 01 (7,69%)	Cortisol: 10 (100%) ACTH: 5 (50%) Prolactina: 01 (10%)	Cortisol: 03 (100%) ACTH: 01 (33,33%) CRH: 01 (33,33%)	Cortisol: 01 (100%)
Técnica	RIE: 06 (46,15%) ELISA: 03 (23,08%) QL: 02 (15,38%) EQL: 02 (15,38%) EIRM: 01 (7,69%) CLAP: 01 (7,69%)	RIE: 08 (80%) EIRM: 04 (40%) RE: 01 (10%) QL: 01 (10%)	RIE: 03 (100%)	RIE: 01 (100%)
Fluido	Saliva: 06 (46,15%) Plasma: 05 (38,46%) Urina: 02 (15,38%)	Plasma: 07 (70%) Saliva: 02 (20%) Urina: 01 (10%)	Saliva: 02 (66,64%) Urina: 01 (33,33%) FCE: 01 (33,33%)	Saliva: 01 (100%)
Uso de medicamentos	Sim: 07 (53,85%) Não: 06 (46,15%)	Sim: 04 (40%) Não: 06 (60%)	Sim: 1 (33,33%) Não: 2 (66,64%)	Sim: 01 (100%)
Amostragem por dia	01 - 144 medidas	01 - 72 medidas	01 - 10 medidas	12 medidas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CC: caso-controle; CLAP: Cromatografia Líquida de Alta Performance; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; CRH: hormônio liberador da corticotrofina; E: estudo; EIRM: Ensaio imunoradiométrico; EQL: Eletroquimioluminescência; F: feminino; FCE: fluido cérebro-espinhal; M: masculino; Nº: número; NC: não controlado; QL: Quimioluminescência; RE: radioensaio; RIE: Radioimunoensaio; SA: Sem alteração; SI: sem informações

Figura 4: Medicamentos usados e atividade do eixo

The authors have no conflict of interest related to the topic of this article. The funding agency had no further role in study design; and in the decision to submit the paper for publication.

Disclosure

1. Employment: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia HC-UFU, Minas Gerais, Brasil.
No conflict of interest.
2. Employment: Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Table

[Click here to download Table: Tabelas.docx](#)**Tabela 1:** Tipos de Variáveis estudadas no eixo HPA em deprimidos e número de estudos

Variável	Número de estudos
Depressão remitida	4(14,8%)
Subtipos de depressão	4(14,8%)
Eventos diários	2(7,4%)
Ritmo circadiano e/ou ultradiano	2(7,4%)
Depressão comparada com outra doença psiquiátrica	2(7,4%)
SRAA	2(7,4%)
Gravidade da depressão	1(3,7%)
Fases do ciclo menstrual	1(3,7%)
Sintomas dissociativos	1(3,7%)
Diferenças entre homens e mulheres	1(3,7%)
Tentativa de suicídio	1(3,7%)
Curso da depressão	1(3,7%)
Variabilidade intraindividual	1(3,7%)
Análise estatística	1(3,7%)
Ultra risco para psicose	1(3,7%)
Perfil lipídico e adiposidade	1(3,7%)
Vulnerabilidade biológica	1(3,7%)
Pulsatilidade do hormônio	1(3,7%)
total	*26(96,23%)

*a soma de variáveis é de 28 porque em 02 estudos usou-se 02 variáveis. A soma de estudos que utilizou de variáveis na depressão foi 26(96,23%). Em um estudo, relacionou-se apenas a depressão com o eixo HPA sem associar alguma variável específica.

Tabela 2: Distribuição dos resultados segundo a atividade do eixo

Idade (anos)	Hiperatividade: 13 (48,15%) 18-66	Desregulada: 10 (37,04%) 18-74	Hipoatividade: 03 (11,11%) 29-61	SA: 01 (3,7%) 22-40
Sexo	53,8%-77% F	50-85,71% F (03E) 54,4-60,9% M (03E) 100% F (02E) 100% M (01E) 01E: SI	51,42%-68,75% F	100% F
Nº de participantes	Até 100: 09 (69,23%) >100: 04 (30,77%)	Até 100: 10 (100%)	Até 100: 3 (100%)	Até 100: 01 (100%)
Tipo de estudo	CC: 11 (84,62%) NC: 02 (15,38%)	CC: 09 (90%) NC: 01 (10%)	CC: 03 (100%)	CC: 01 (100%)
Hormônio	Cortisol: 13 (100%) ACTH: 03 (23,07%) Prolactina: 01 (7,69%) DHEAS: 01 (7,69%)	Cortisol: 10 (100%) ACTH: 5 (50%) Prolactina: 01 (10%)	Cortisol: 03 (100%) ACTH: 01 (33,33%) CRH: 01 (33,33%)	Cortisol: 01 (100%)
Técnica	RIE: 06 (46,15%) ELISA: 03 (23,08%) QL: 02 (15,38%) EQL: 02 (15,38%) EIRM: 01 (7,69%) CLAP: 01 (7,69%)	RIE: 08 (80%) EIRM: 04 (40%) RE: 01 (10%) QL: 01 (10%)	RIE: 03 (100%)	RIE: 01 (100%)
Fluido	Saliva: 06 (46,15%) Plasma: 05 (38,46%) Urina: 02 (15,38%)	Plasma: 07 (70%) Saliva: 02 (20%) Urina: 01 (10%)	Saliva: 02 (66,64%) Urina: 01 (33,33%) FCE: 01 (33,33%)	Saliva: 01 (100%)
Uso de medicamentos	Sim: 07 (53,85%) Não: 06 (46,15%)	Sim: 04 (40%) Não: 06 (60%)	Sim: 1 (33,33%) Não: 2 (66,64%)	Sim: 01 (100%)
Amostragem por dia	01 - 144 medidas	01 - 72 medidas	01 - 10 medidas	12 medidas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CC: caso-controle; CLAP: Cromatografia Líquida de Alta Performance; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; CRH: hormônio liberador da corticotrofina; E: estudo; EIRM: Ensaio imunoradiométrico; EQL: Eletroquimioluminescência; F: feminino; FCE: fluido cérebro-espinhal; M: masculino; Nº: número; NC: não controlado; QL: Quimioluminescência; RE: radioensaio; RIE: Radioimunoensaio; SA: Sem alteração; SI: sem informações

Figure

[Click here to download Figure: Figura 1.docx](#)

Figura 1: Metodologia de seleção dos artigos

Figura 2 - Distribuição dos artigos selecionados por número de publicações ao ano

Figura 3: Proporção dos hormônios estudados em relação a atividade do eixo e o total dos estudos

Figura 4: Medicamentos usados e atividade do eixo

9 ANEXOS

ANEXO A - Transtornos do humor (afetivos) em suas formas depressivas (critérios diagnósticos do DSM-IV):

n_____

Prontuário_____

Episódio depressivo maior:

- A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 (duas) semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.
- (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito).
 - (2) Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros).
 - (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em um mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
 - (4) Insônia ou hipersônia quase todos os dias.
 - (5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
 - (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
 - (7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente).
 - (8) Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).
 - (9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

ANEXO B - Entrevista Estruturada para o DSM-IV e CID-10

M.I.N.I.

MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL

Portuguese for Brazil Translation Version 6.0.0

DSM-IV

EUA: D. Sheehan¹, J. Janavs, K. Harnett-Sheehan, M. Sheehan, C. Gray.

¹University of South Florida College of Medicine- Tampa, USA

**UE: Y. Lecrubier², E. Weiller, T. Hergueta, C. Allgulander, N. Kadri, D. Baldwin,
C. Even.**

²Centre Hospitalier Sainte-Anne – Paris, France

© Copyright 1992-2009 Sheehan DV & Lecrubier Y

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização prévia do Dr. Sheehan ou do Dr. Lecrubier. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas e entidades não lucrativas (como universidades, hospitais, organismos governamentais e não governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

Aviso

Nosso objetivo é de auxiliar a avaliação e o acompanhamento de pacientes com maior eficiência e confiabilidade. Antes que qualquer ação seja tomada em relação à informação coletada e processada por este programa, esta deve ser revisada e interpretada por um clínico autorizado.

Esse programa não foi desenvolvido e não se destina a substituir uma avaliação médica e psiquiátrica completa efetuada por um clínico - psiquiatra qualificado e autorizado. Ele se destina apenas a ser uma ferramenta que facilita a coleta e o processamento de dados confiáveis relativos aos sintomas elucidados por uma equipe treinada.

M.I.N.I. 6.0.0 (January 1, 2010)

ANEXO C - Inventário de Depressão de Beck

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

N_____

- 1- 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
- 2- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
- 3- 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
- 4- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
- 5- 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
- 6- 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido
2 Creio que serei punido.
3 Acho que estou sendo punido.
- 7- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
- 8- 0 Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9- 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

-
- 10- 0 Não choro mais do que o habitual.
1 Choro mais agora do que o costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.
- 11- 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
- 12- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
- 13- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisão mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldade de tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14- 0 Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
1 Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Acredito que pareço feio.
- 15- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
3 Não consigo mais fazer trabalho algum.
- 16- 0 Consigo dormir tão bem quanto o habitual.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 17- 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19- 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
1 Perdi mais de dois quilos e meio.
2 Perdi mais de cinco quilos.
3 Perdi mais de sete quilos.
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim() Não().

- 20- 0 Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
2 Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO D - Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) – 17 itens:

1. Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)	<input type="text"/>
0= Ausente.	
1= Sentimentos relatados somente se perguntado.	
2= Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.	
3= Comunicados 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 não-verbal.	
2. Sentimentos de culpa	<input type="text"/>
0= Ausente	
1= Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoa.	
2= Idéias de culpa ou ruminções 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	<input type="text"/>
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	<input type="text"/>
0= Sem dificuldade 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	<input type="text"/>
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 fisiológicas).	
6. Insônia tardia	<input type="text"/>

0= Sem dificuldade.

1= Acorda durante a noite, 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 (alentecimento do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0= Pensamento e fala normais.

1= Lentificação discreta à entrevista.

2= Lentificação óbvia durante a entrevista.

3= Entrevista difícil.

4= Estupor completo.

9. Agitação

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

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

☐

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações.

CV: palpitação, cefaléias.

Respiratório: hiperventilação, suspiros.

Ter 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. Sintomas somáticos (apetite, digestivo)

☐

0= Nenhum.

1= Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.

2= Dificuldade para comer se não insistirem.

13 Sintomas somáticos (gerais)

☐

0= Nenhum.

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 (perda da libido, distúrbios menstruais)

☐

0= Ausentes.

1= Leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.

2= Óbvios 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 (conseqüência 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.

0=nenhum

1= desconfiança

2= idéias de referência

3= delírios de referência e perseguição

ANEXO E - Childhood Trauma Questionnaire - Questionário Sobre Traumas Na Infância (CTQ - QUESI)

- 1) Eu não tive o suficiente para comer.
- 2) Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.
- 3) As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo estúpido (a), preguiçoso (a), ou feio (a).
- 4) Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.
- 5) Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.
- 6) Eu tive que usar roupas sujas.
- 7) Eu me sinto amado (a).
- 8) Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.
- 9) Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir hospital ou consultar um médico.
- 10) Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.
- 11) Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.
- 12) Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que me machucaram.
- 13) As pessoas da minha família cuidavam uma das outras.
- 14) Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.
- 15) Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.
- 16) Eu tive uma ótima infância.
- 17) Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.
- 18) Eu senti que alguém da minha família me odiava.
- 19) As pessoas da minha família se sentiam unidas.
- 20) Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.
- 21) Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.
- 22) Eu tive a melhor família do mundo.
- 23) Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.
- 24) Alguém me molestou.
- 25) Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.
- 26) Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.
- 27) Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.
- 28) Minha família foi uma fonte de força e apoio.

Escalas:

Nunca

Poucas vezes

Às vezes

Muitas vezes

Sempre

ANEXO F - Termo de Consentimento Esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada " Relação da depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tireóide e o estresse precoce", sob a responsabilidade do pesquisador e Orientador Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena, Docente do departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e a doutoranda Lúcia Helena Moraes Vilela, médica psiquiatra do Hospital de Clínicas da UFU (HC-UFU) e do Núcleo de Atenção à saúde do Servidor (NAASS). Nesta pesquisa nós buscamos entender se as pessoas que são deprimidas apresentam alterações nas concentrações de alguns hormônios existentes no corpo. Caso isso se confirme, pacientes deprimidos poderão passar a ser, talvez até rotineiramente, submetidos a estudos desses hormônios. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecido pela pesquisadora Lúcia H M Vilela no ambulatório do HC-UFU. Os voluntários, tanto pacientes quanto controles saudáveis, que preencherem os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo serão convidados a participar da pesquisa, sendo essa participação absolutamente voluntária. Na sua participação você responderá a questionários e realizará exame de sangue. Será retirado 6ml de sangue para avaliar as concentrações de alguns hormônios de seu corpo. Além disso, será colhida saliva utilizando-se Salivettes. Você será convidado a colocar o algodão na boca e movê-lo com sua língua, até saturar o algodão com saliva. Praticamente não existe risco, nem desconforto em se retirar sangue e saliva para realização de exames e os resultados desses exames lhe serão fornecidos. Você poderá ser beneficiado pois terá conhecimento de um problema de funcionamento desses hormônios caso ele exista e seja detectado. Se isso ocorrer, você será encaminhado para atendimento endocrinológico. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar da pesquisa. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com Lúcia H M Vilela no Ambulatório Central do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU)– Campus Umuarama- telefone 3218-2292 e Prof. Dr. Mário Francisco P. Juruena do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Fone: (16)3602-4614. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco J, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO G - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 314/10 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
151/10

Projeto Pesquisa: Relação dos transtornos de humor depressivos com os eixos HHT, HHA e HHG.

Pesquisador Responsável: Mario Francisco Pereira Juruena

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data de entrega do 1º relatório parcial: Junho de 2011.

Data de entrega do 2º relatório parcial: Junho de 2012.

Data de entrega do relatório final: Junho de 2013.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO

OBS: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 11 de junho de 2010.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.c). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

ANEXO H - Dados relacionados às variáveis estudadas

Variável	Valor normal	Método	aparelho	Sensibilidade analítica	fluido	ETa(%)	Tempo de Estocagem/ Conservação da amostra
TSH	0,4-4,0 μ UI/ml	Quimioluminescência	Immulite 2000	0,004 μ UI/ml	soro	22,8	5 d em 2 - 8°C 1 mês a 20°C
T4L	0,8-1,9 ng/dL	Quimioluminescência	Immulite 2000	0,3 ng/dL	soro	9,9	2 d em 2 - 8°C 2 mês a 20°C
Anticorpos anti TPO	até 35 IU/ml	Quimioluminescência	Immulite 2000	5,0 IU/ml	soro	46,2	2 d em 2 - 8°C Para períodos longos, congelar a 20°C
Anticorpos ATG	Até 40 IU/ml	Quimioluminescência	Immulite 2000	2,2 IU/ml	soro	27,6	7 d a 2 - 8°C 6 meses a 20°C
Cortisol	05 a 25 mcg/dl	Quimioluminescência	Immulite 2000	0,2 μ g/dL	soro	29,8	7 d a 2 - 8°C 3 meses a 20°C
Cortisol	coleta as 8h: <19,7 nmol/L; coleta as 23h: <9,7 nmol/L	Eletroquimioluminescência	Modular Analytics E170	0,5 nmol/L	saliva	Não especificado	7 d a 2 - 8°C 3 meses a 20°C
ACTH	<46 pg/ml	Quimioluminescência	Immulite 2000	5,0 pg/mL	Plasma EDTA	Não especificado	Até 30 d congelado entre 0 e -25°C
DHEA-s	*	Quimioluminescência	Unicell Dxl	2,0 mcg/dL	soro	10,9	4 d a 2 - 8°C
Colesterol	200mg/dl	colorimétrico enzimático	Architect C 8000	5,0 mg/dL	soro	8,5	7 d a 2 - 8°C 3 meses a 20°C
HDL	>= 40mg/dl	colorimétrico enzimático	Architect C 8000	1mg/dL	soro	11,1	7 d a 2 - 8°C 3 meses a 20°C
LDL	<100mg/dl	método direto	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
VLDL		método direto	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Triglicérides	<150mg/dl	colorimétrico enzimático	Architect C 8000	5,0 mg/dL	soro	27,9	7 d a 2 - 8°C 12 meses a 20°C
Glicemia	<150mg/dl	enzimático - hexokinase	Architect C 8000	2,5 mg/dL	soro	6,2	7 d a 2 - 8°C 3 meses a 20°C

Nota: TSH: Hormônio estimulador da tireóide; T4L: tetraiodotironina; TPO: antiperoxidase; ATG: antitireoglobulina; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; DHEA-s: desidroepiandrosterona sulfato; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; μ UI/ml: micro unidades internacionais por mililitro; ng/dL: nanograma por decilitro; IU/ml: unidades internacionais por mililitro; mcg/dl: milicentigramas por decilitro; nmol/L: nanomol por litro; pg/ml: picograma por mililitro; mg/dl: miligrama por decilitro; EDTA: ácido etilenodiamino tetra acético; ETa: erro total analítico; d: dia. Fonte: Lúcia H. M. Vilela.

ANEXO H - Dados relacionados às variáveis estudadas (continuação)

*DHEA-S (VN em mcg/dl)		
Idade	Homem	Mulher
18-20	24-537	51-321
21-30	85-690	18-391
31-40	106-464	23-266
41-50	70-495	19-231
51-60	38-313	8-188
61-70	24-244	12-133
>71	5-253	07-177

Nota: DHEA-S: desidroepiandrosterona sulfato. Fonte: Instituto Hermes Pardini.