**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

NAYANNE BECKMANN BOSAIPO

**Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo
Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e da função cognitiva**

Ribeirão Preto

2016

NAYANNE BECKMANN BOSAPO

**Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-
Adrenal (HPA) e da função cognitiva**

Versão corrigida.

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

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para obtenção do Título
de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Mario Francisco Juruena

Ribeirão Preto

2016

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

Bosaipo, Nyanne Beckmann

Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e da função cognitiva. Orientador: Juruena, Mario Francisco. Ribeirão Preto, 2016.

192 f. : il.; 30 cm

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Programa de Pós-graduação em Saúde Mental do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Área de Concentração: Saúde Mental.

1. Depressão. 2. Estresse Precoce. 3. Avaliação Neuropsicológica. 4. Eixo HPA. 5. Cortisol.

Nome: Bosaipo, Nyanne Beckmann

Título: Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e da função cognitiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 28/06/2016

Banca examinadora

Prof. Dr. Mario Francisco Pereira Juruena (orientador).

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Frederico Guilherme Graeff.

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Vitor Tumas.

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Prof^a. Dr^a. Rocío Martín-Santos Laffon.

Instituição: Universidad Autónoma de Barcelona, Espanha.

Prof. Dr. Norberto Garcia Cairasco.

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

À minha família
e aos que sofrem com depressão

Agradecimientos

Todas as vezes que chegamos ao fim de uma etapa, olhamos para o caminho percorrido nos lembramos dos muitos que nos apoiaram para que pudéssemos alcançar essa conquista. Tão emocionante quanto defender uma tese, é poder pensar com carinho e agradecer a cada um que colaborou para a realização deste trabalho. Por isso agradeço:

Ao Professor Mario Francisco Juruena pela oportunidade de desenvolver um projeto que integrasse o conhecimento biológico e psicológico em uma mesma pesquisa. Agradeço por todos os ensinamentos e por ter dado oportunidade ao meu aprimoramento clínico participando do cotidiano do Hospital-Dia.

À Dra. Maria Paula Foss pelos inestimáveis ensinamentos sobre neuropsicologia, pelas sugestões teóricas, pela atenção cuidadosa que dispensou a mim e à construção deste trabalho. Suas contribuições foram essenciais.

Aos funcionários e docentes do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental e da Universidade de São Paulo, agradeço por darem o espaço e as ferramentas necessárias para que eu pudesse crescer como pesquisadora e como pessoa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo suporte financeiro a essa pesquisa e pela bolsa, permitindo que jovens pesquisadores como eu pudessem se dedicar com afinco ao que mais amam fazer.

À Prof. Dra. Margaret Castro pela atenção ao meu trabalho apesar de todos os compromissos e por compartilhar os seus conhecimentos. E também à Dra. Paula L. Elias pelas discussões breves, porém muito proveitosas, sobre os métodos de padronização da dosagem de cortisol. Agradeço a oportunidade de poder realizar uma parte importante do meu trabalho no Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP.

Por isso agradeço também aos técnicos Mara, José Roberto e Elen que fizeram com que eu me sentisse à vontade na volta à bancada. Obrigada pelo apoio, pelos ensinamentos e pela competência na realização do trabalho.

Ao Dr. G. Cassio, estatístico do Departamento de Neurociências. MUITÍSSIMO obrigada pela disponibilidade em atender todas as minhas dúvidas, pela paciência ao me explicar as respostas mais de uma vez até que eu as entendesse, e especialmente obrigada por incentivar o meu gosto pela estatística estando sempre aberto a conversar. Espero que continuemos a nos encontrar nos jogos do Botafogo.

Aos funcionários do Hospital Dia, por terem me acolhido com carinho. Muito obrigada Angela, Arlete, Eliana, Nina, Sandra, Silvana, Simone (AS), Simone (enfermeira), Su, Rose, Zezé, Cido, Sérgio, Gabriel e Jorge pela companhia nesses últimos anos. Agradeço

também às funcionárias Rosana e Erica por zelarem com carinho dos espaços e também de mim. Agradeço ainda às funcionárias das Secretarias: Karine, Inês e Elaine por me receberem sempre com simpatia e boa disposição.

Aos colegas e amigos do grupo EsTraDA com os quais eu aprendi muito e compartilhei a minha vida. Obrigada Vi, Iti, Brisa, Camila, Cris, Thalita, Marco e Maira, e a todos os outros que já passaram e estão chegando a essa equipe.

Aos meus companheiros de pós-graduação que em seis anos viraram mais que amigos. Obrigada por terem continuado a partilhar comigo a coragem para enfrentar os desafios, os anseios, dúvidas e alegrias. A todos desejo uma ótima sorte na conclusão dos seus trabalhos e na carreira.

Aos meus amigos queridos, de longe e de perto, mais recentes e de longa data. Agradeço pela parceria e pela compreensão da ausência em alguns momentos de maior aperto. Em especial à Claudinha, Fran, Nágila, Rafa e Kelly por serem um porto seguro onde quer que estejam. Obrigada a todos os amigos por alegrarem a minha vida e me ajudarem a manter a saúde mental.

Ao Fábio, pela coragem querer ser meu parceiro mesmo sabendo que tempos difíceis e de muito trabalho viriam. Obrigada por me encantar sempre com a sua generosidade, paciência, carinho e todas as qualidades que só “*the right guy*” é capaz de ter. Sua ajuda preciosa e a sua competência para oferecê-la foram essenciais para que eu pudesse finalizar o trabalho. Te amo de um tanto infinito.

À minha família pelo suporte e por acreditarem em mim sempre e incondicionalmente. Amo vocês. Pai, um obrigada especial a você que nessa etapa pode me acompanhar de perto me brindar com a sua sabedoria e experiência em diversos momentos. Mãe, obrigada por me ajudar a encontrar soluções para os problemas e sempre me dar colo quando eu preciso. Maira e Leo, muito obrigada pela paciência com essa irmã caçula que até hoje ainda não deixou de ser estudante. Espero um dia poder retribuir e fazer valer toda fé que vocês depositam em mim.

A Deus, sempre e a todo momento agradeço por tudo.

Por fim, agradeço profundamente aos pacientes e voluntários saudáveis que participaram desta e participam de outras pesquisas. MUITÍSSIMO obrigada por acreditarem no nosso trabalho e por se disponibilizarem para as avaliações sem receber nada em troca. Admiro e compartilho a fé de que um dia teremos tratamentos acessíveis e mais eficazes para terminar o sofrimento. Todo este trabalho é por/ e para vocês.

A criança aprende a construir a realidade através das suas experiências precoces com o meio, especialmente as pessoas significativas. Às vezes estas experiências precoces levam a criança a aceitar atitudes e crenças que posteriormente provarão ser inadequadas

Aaron T. Beck, 1985.

RESUMO

Bosaipo, N. B. (2015). Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e da função cognitiva. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

INTRODUÇÃO: A exposição ao estresse precoce (EP) pode estar associada à depressão na vida adulta. Evidências demonstram que alterações na capacidade regulatória do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) sejam subjacentes a essa associação. Pacientes depressivos com EP tendem a apresentar quadros clinicamente mais graves, com pior prognóstico e resposta limitada aos tratamentos usuais. Não se sabe ainda como é o perfil cognitivo desses pacientes e como as alterações na atividade do eixo HPA impactam no desempenho neuropsicológico. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi investigar a atividade do eixo HPA, através dos níveis de cortisol basal, e as funções cognitivas em pacientes depressivos com história de estresse precoce. **METODO:** Integrou a amostra total do estudo 107 sujeitos, sendo 77 pacientes depressivos e 30 sujeitos saudáveis com idade entre 21 e 60 anos de ambos os sexos. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de episódio depressivo maior e gravidade de sintomas pelo menos moderada no momento das avaliações. O Questionário de Traumas na Infância (CTQ) avaliou a história de EP dividindo a amostra de pacientes em dois grupos, um com estresse precoce (EP+) e outro sem estresse precoce (EP-). Os participantes foram avaliados quanto a gravidade de sintomas psiquiátricos relacionados ao quadro depressivo, quanto à impulsividade e ao temperamento afetivo. A avaliação neuropsicológica incluiu testes de memória verbal, memória visuoespacial, memória de trabalho, atenção sustentada e dividida, além de medidas de controle inibitório, flexibilidade cognitiva, fluência verbal e QI. Na avaliação endócrina cinco amostras de cortisol salivar e de uma amostra de cortisol plasmático foram analisadas para a avaliação da atividade do eixo HPA. **RESULTADOS:** Setenta e dois por cento dos pacientes depressivos apresentaram EP. A história de EP influenciou o início mais precoce dos quadros depressivos ($p=0,03$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos de pacientes na gravidade de sintomas psiquiátricos, comorbidades clínicas. Não encontramos diferenças entre os pacientes EP+ e EP- comparados a controles no temperamento hipertímico. Na avaliação da atividade do eixo HPA, o grupo EP+ apresentou perda do ritmo circadiano (RC) de cortisol em relação ao grupo controle, além de aumento dos níveis de cortisol salivar às 22h em comparação ao grupo EP- ($p=0,04$) e uma tendência comparado ao grupo controle ($p=0,06$). No desempenho neuropsicológico, os pacientes EP+ apresentaram prejuízos em relação aos controles em todos os subdomínios cognitivos avaliados ($p<0,05$ para todos os escores), exceto memória visuoespacial ($p=0,13$). Em contraste, os pacientes EP- mostraram déficits apenas em memória de trabalho ($p=0,006$), alternância atencional ($p=0,01$) e controle inibitório ($p=0,004$) comparados aos controles. Na comparação entre os grupos de pacientes, os EP+ apresentaram déficit na nomeação de cores ($p=0,01$) e uma tendência de prejuízo na memória verbal tardia ($p=0,07$). Entre os pacientes EP+ encontramos correlações moderadas entre a diminuição da variabilidade nos níveis de cortisol salivar no RC com os prejuízos na flexibilidade cognitiva ($\rho=0,61$; $p=0,002$) e com o controle inibitório ($\rho=0,42$; $p=0,048$). **CONCLUSÃO:** Nossos achados apontam para um perfil endócrino e neuropsicológico distinto nos pacientes EP+ em comparação com pacientes com depressão EP- e controles. A combinação da história de EP à depressão resultou em início mais precoce da doença, prejuízos cognitivos abrangentes e perda na manutenção do ritmo circadiano de cortisol.

Palavras-chave: Depressão. Estresse Precoce. Avaliação Neuropsicológica. Eixo HPA. Cortisol

ABSTRACT

Bosaipo, N. B. (2015). Do estresse precoce à depressão: avaliação da atividade do eixo HPA e da função cognitiva. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

BACKGROUND: Exposure to early-life stress (ELS) may be associated with depression in adulthood. Evidence shows that changes in the regulatory capacity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) underlie association. Patients with ELS usually are more clinically ill, showing poorer prognosis and limited response to usual treatments. It is not known yet what the cognitive profile of those patients is and how changes in the HPA axis activity would impact on cognitive functioning. **AIM:** The aim of this study was to investigate the HPA axis activity through basal cortisol levels and cognitive functions mediated by the hippocampus and the prefrontal cortex in depressed patients with early stress history. **METHOD:** Study total study sample was 107 subjects, 77 depressed patients and 30 healthy subjects aged between 21 and 60 years of both sexes. Patients had diagnosis confirmed for major depressive episode with symptom severity at least moderate by the time of the evaluations. We used the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) to assess the ELS history splitting the patient sample into two groups, one with early life stress (ELS+) and the other without early stress (ELS-). Participants were assessed for severity of psychiatric symptoms related to depression, such as impulsivity and affective temperament. The neuropsychological evaluation included tests for verbal memory, visuospatial memory, working memory, sustained and divided attention, inhibitory control measures, cognitive flexibility, verbal fluency, and IQ. For the endocrine assessment five samples of salivary cortisol and plasma cortisol were analyzed to evaluate HPA axis functioning. **RESULTS** Seventy-two percent of depressive patients had ELS. ELS itself influenced earlier onset of depressive disorders in patients ($p = 0.03$). Most of the affective temperaments are more prominent in patients with mood disorders than health controls. Regarding the assessment of the HPA axis activity, ELS + group showed lack of cortisol circadian rhythm (CR) compared to the control group. We also found increased salivary cortisol levels at 22 pm compared to the EP- group ($p = 0.04$) and a trend toward the control group ($p = 0.06$). In neuropsychological performance, patients EP + showed deficits compared to controls in all of the cognitive subdomains evaluated ($p < 0.05$ for all test scores) except visuospatial memory ($p = 0.13$). In contrast, ELS-patients showed worse performance only in working memory ($p = 0.006$), attentional switching ($p = 0.01$) and inhibitory control ($p = 0.004$) compared to controls. Comparisons between patient groups showed that EP + patients had a deficit in color naming ($p = 0.01$) and a trend toward delayed verbal memory ($p = 0.07$). We found moderate positive correlations for EP+ patients between decreased variation in salivary cortisol levels in the CR and impairments in cognitive flexibility ($\rho = 0.61$; $p = 0.002$) and also to inhibitory control ($\rho = 0.42$, $p = 0.048$). **CONCLUSION:** Our findings indicate a distinct endocrine and neuropsychological profile in patients ELS + compared to depressed EP-. The combination of ELS history and depression resulted in early onset of the depression symptoms, comprehensive cognitive impairment in tasks related to the CPF and hippocampus, and failure in maintaining the circadian rhythm of cortisol.

Keywords: Depression. Early stress. Neuropsychological Assessment. HPA axis. Cortisol

SIGLAS E ABREVIACÕES UTILIZADAS

ACO	Anticoncepcional oral hormonal
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
amp.	Amplitude de variação
ANOVA	Análise da Variância
ANP	Avaliação Neuropsicológica
APA	Associação Psiquiátrica Americana
AUC	Área Sob a Curva
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
BHS	Escala de Desesperança de Beck
BIS-11	Escala de Impulsividade de Barratt
BSI	Escala de Ideação Suicida de Beck
CAR	Resposta do Cortisol Salivar Ao Acordar
CARi%	Incremento Relativo dos Níveis de Cortisol Salivar durante a Primeira Hora Após o Acordar
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CS	Cortisol Salivar
CTQ	Questionário Sobre Traumas na Infância
CTT	Teste de Trilhas Coloridas
d.p.	Desvio padrão
DEX	Dexametasona
DLPFC	Porção Dorsolateral do Córtex Pré-Frontal
DSM 5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5 ^a edição
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3 ^a edição Revisada
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Quarta edição – texto revisado
e.p.m.	Erro padrão da média
ECT	Eletroconvulsoterapia
EDM	Episódio Depressivo Maior
EP	Estresse Precoce

EP-	Pacientes Depressivos sem Estresse Precoce
EP+	Pacientes Depressivos com Estresse Precoce
FAS	Tarefas de Fluência Verbal
FCR	Teste da Figura Complexa de Rey
GR	Receptores Glicocorticóides
GRID-HAMD ₂₁	Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton de 21 itens
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
HC-FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IMC	Índice de Massa Corporal
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
MINI-Plus	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
MR	Receptores Mineralocorticóides
MRI	Ressonância Magnética Funcional e Estrutural
nmol/L	Nanomol por Litro
PFC	Córtex Pré-Frontal
PNC	Células Neuroendócrinas Parvocelular
PVN	Núcleo Paraventricular do Hipotálamo
QIE	Quociente de Inteligência de Execução
QIV	Quociente de Inteligência Verbal
RAVLT	Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey
RAVLT – A1 a A7	Tentativas 1 até 7 de recordação espontânea do Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey
RAVLT - LOT	total de palavras aprendidas entre as tentativas 1 a 5 do Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey
RAVLT - REC	Etapa de reconhecimento de palavras em uma lista impressa no Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey
RC	Ritmo Circadiano da Secreção de Cortisol Salivar
RCr%	Redução Relativa das Concentrações de Cortisol Salivar na Avaliação do Ritmo Circadiano
RIA	Método de Radioimunoensaio
SAM	Sistema Simpático Adrenomedular
SNC	Sistema Nervoso Central

SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPSS	Statistical Package for Social Science
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEMPS-A	Avaliação de Temperamento Memphis, Pisa, Paris e San Diego
TEMPS-Rio	Versão brasileira da Avaliação de Temperamento Memphis, Pisa, Paris e San Diego
TEMPS-Rio	Versão Brasileira Avaliação de Temperamento Memphis, Pisa, Paris e San Diego
TMT	Trail Marking Test
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
USP	Universidade de São Paulo
VMPCF	Porção Ventromedial do Córtex Pré-Frontal
WAIS - III	Escala Wechsler de de Inteligência para adultos
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

LISTA DE SÍMBOLOS

$\bar{x}$	Média amostral
d	Valor d de Cohen, tamanho de efeito
N	Número de Sujeitos na Amostra
p	Valor de Significância Estatística
ρ	Coeficiente de correlação de Spearman

LISTA DE FIGURAS

Figuras do capítulo 1

Figura 1.1 - Estresse e conectividade funcional.	28
Figura 1.2 - Esquema da hipótese geral deste trabalho.	39

Figuras do capítulo 3

Figura 3.1 - Esquema de distribuição da amostra do estudo.	41
Figura 3.2 - Esquema de coleta das amostras de cortisol salivar.	53
Figura 3.3 - Ordem de apresentação dos testes e tarefas da avaliação neuropsicológica.	55

Figuras do capítulo 4

Figura 4.1 - Distribuição dos subtipos de estresse precoce avaliados entre os pacientes do grupo EP+.	66
Figura 4.2 - Quantidade de subtipos de estresse precoce em um mesmo paciente pertencente ao grupo EP+.	70
Figura 4.3 - Efeito do estresse precoce na gravidade da sintomatologia psiquiátrica em pacientes depressivos e controles saudáveis.	77
Figura 4.4 - Desempenho em memória verbal de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles.	89
Figura 4.5 - Desempenho de pacientes Depressivos EP+, EP- e Controles saudáveis no Teste da Figura Complexa de Rey.	90
Figura 4.6 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no teste de Dígitos.	92
Figura 4.7 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no Teste de Trilhas Coloridas.	92
Figura 4.8 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles nas medidas do Teste de Stroop.	94
Figura 4.9 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e controles no teste Wisconsin de Classificação de Cartas – WCST.	95
Figura 4.10 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no teste de Fluência Verbal.	95
Figura 4.11 - Desempenho de Inteligência de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles.	98

Figura 4.12 - Concentração de cortisol no plasma de pacientes depressivos e controles saudáveis às 9h.	104
Figura 4.13 - Concentração de cortisol na saliva de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles.	106
Figura 4.14 - (A) Área sob a curva entre os momentos 22h ⁱ e 8h e (B) sob os pontos: ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após, em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.	106
Figura 4.15 - Correlações entre as medidas do cortisol noturno e relacionadas ao RC do eixo HPA e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+).	109
Figura 4.16 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo HPA pela manhã e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+).	110
Figura 4.17 - Correlações entre as medidas do cortisol os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-).	112
Figura 4.18 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo HPA e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-).	113
Figura 4.19: Correlações entre a escala TEMPS-Rio e os testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+).	117
Figura 4.20 - Correlações entre a escala TEMPS-Rio e os testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-).	119

LISTA DE TABELAS

Tabelas do Capítulo 3

Tabela 3.1 - Sistema de pontuação da TEMPS-Rio	48
Tabela 3.2 - Classificação dos escores obtidos na GRID-HAMD ₂₁	49
Tabela 3.3 - Classificação Escore Total na Escala de Impulsividade de Barratt – BIS-11	51
Tabela 3.4 - Classificação dos escores obtidos nas subescalas do Questionário Sobre Traumas na Infância – CTQ	52
Tabela 3.5 - Domínios cognitivos gerais, subdomínios e os testes e tarefas neuropsicológicas correspondentes	59
Tabela 3.6 - Classificação da intensidade de correlação para os valores de “ <i>r</i> ”	61

Tabelas do Capítulo 4

Tabela 4.1 - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes depressivos e controles saudáveis	63
Tabela 4.2 - Distribuição da gravidade de estresse precoce entre pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis de acordo com os subtipos avaliados pelo CTQ.	67
Tabela 4.3 - Escores obtidos no Questionário de Traumas na Infância – CTQ	68
Tabela 4.4 - Características sociodemográficas de pacientes depressivos divididos de acordo com a história de estresse precoce	71
Tabela 4.5 - Características clínicas de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce	72
Tabela 4.6 - Uso de medicações e substâncias por pacientes com ou sem estresse precoce	76
Tabela 4.7 - Comparação da sintomatologia psiquiátrica entre pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles.	78
Tabela 4.8 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra que realizou a avaliação neuropsicológica	80
Tabela 4.9 - Avaliação neuropsicológica da memória em pacientes depressivos e controles saudáveis	83
Tabela 4.10 - Avaliação neuropsicológica da atenção em pacientes depressivos com estresse precoce, sem estresse precoce e controles saudáveis	84
Tabela 4.11 - Avaliação neuropsicológica das funções executivas em pacientes	85

depressivos e controles saudáveis	
Tabela 4.12 - Avaliação neuropsicológica da inteligência em pacientes depressivos e controles saudáveis	87
Tabela 4.13 - Avaliação neuropsicológica da memória de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles	90
Tabela 4.14 - Avaliação neuropsicológica da atenção em pacientes depressivos com estresse precoce, sem estresse precoce e controles saudáveis	93
Tabela 4.15 - Avaliação neuropsicológica das funções executivas em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles	96
Tabela 4.16 - Avaliação neuropsicológica da inteligência em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis	98
Tabela 4.17 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra que participou da avaliação endocrinológica	101
Tabela 4.18 - Níveis basais de cortisol na saliva de pacientes depressivos e controles	103
Tabela 4.19 - Medidas referentes ao Ritmo Circadiano (RC) em pacientes depressivos e controles	104
Tabela 4.20 - Medidas referentes à Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) em pacientes depressivos e controles	105
Tabela 4.21 - Níveis basais de cortisol em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles	107
Tabela 4.22 - Medidas referentes ao Ritmo Circadiano (RC) em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.	108
Tabela 4.23 - Medidas referentes à Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.	108
Tabela 4.24 - Escores referentes aos temperamentos afetivos avaliados pela TEMPS-Rio em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis	115

SUMÁRIO

1 Introdução.....	23
1.1 Revisão de Literatura.....	24
1.1.1 Depressão: visão geral.....	24
1.1.2 O papel do estresse e o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal na depressão.....	27
1.1.3 Estresse precoce.....	32
1.1.4 Efeitos do estresse precoce na cognição.....	35
1.1.5 Neurobiologia dos déficits neuropsicológicos relacionados à depressão e ao estresse precoce	36
1.2 Hipótese.....	39
2 Objetivos.....	40
2.1 Objetivo Geral	41
2.2 Objetivos específicos.....	41
3 Materiais e Método.....	42
3.1 Local	43
3.2 Amostra	43
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	44
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	44
3.3 Considerações Éticas	45
3.4 Instrumentos e Procedimentos.....	46
3.4.1 Caracterização da amostra.....	46
3.4.2 Avaliação Psiquiátrica	46
3.4.3 Avaliação endocrinológica	52
3.4.4 Avaliação Neuropsicológica.....	55
3.5 Análise Estatística	59
4 Resultados.....	62
4.1 Estudo I: Impacto da história de estresse precoce na caracterização clínica de pacientes depressivos.	63
4.1.1 Características sociodemográficas e clínicas da amostra geral	63
4.1.2 Caracterização da amostra de acordo com a história de estresse precoce.	66
4.1.3 Efeito do estresse precoce na gravidade clínica de pacientes depressivos	70
4.1.4 Influência da história de estresse precoce na caracterização do diagnóstico depressivo e comorbidades psiquiátricas.....	72
4.1.5 Avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica entre os grupos.....	77
4.2 Estudo II: Avaliação do desempenho neuropsicológico na depressão e a influência da história de estresse precoce.....	79
4.2.1 Características sociodemográficas e clínicas da amostra de sujeitos que realizaram a avaliação neuropsicológica	79

4.2.2 Avaliação neuropsicológica em pacientes depressivos e controles saudáveis	82
4.2.3 Efeitos da combinação do diagnóstico de depressão com a história de estresse precoce no desempenho neuropsicológico de pacientes.....	87
4.3 Estudo III: Investigação das associações do desempenho neuropsicológico com medidas do funcionamento do eixo HPA na depressão combinada à história de estresse precoce..	100
4.3.1 Avaliação da atividade basal do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal através de medidas de cortisol salivar e plasmático em pacientes depressivos e controles saudáveis.	100
4.3.2 Análise dos níveis de cortisol na saliva e no plasma de pacientes depressivos e controles saudáveis.	103
4.3.3 Efeitos do estresse precoce nos níveis basais de cortisol salivar e plasmático em pacientes depressivos e controles saudáveis.....	106
4.3.4 Influência do estresse precoce na associação entre o funcionamento neuropsicológico e os níveis de cortisol na depressão	109
4.4 Estudo IV: Estudo das associações entre o temperamento afetivo e o funcionamento neuropsicológico de pacientes depressivos de acordo com a história de estresse precoce	115
4.4.1 Influência da ocorrência de estresse precoce no temperamento afetivo de pacientes depressivos e controles saudáveis.	115
5 Discussão	121
5.1 Prevalência da história de estresse precoce em uma amostra de pacientes depressivos e seu impacto na caracterização do quadro psiquiátrico	122
5.2 Desempenho neuropsicológico de pacientes com depressão e as contribuições do estresse precoce.	126
5.3 Efeitos do estresse precoce no temperamento afetivo em pacientes depressivos e associação com o desempenho neuropsicológico,.....	140
5.4 Alterações na atividade do eixo HPA na depressão combinada à história de estresse precoce.....	134
5.4.1 Associação entre a história de estresse precoce, a atividade do eixo HPA e o desempenho cognitivo em pacientes depressivos.....	136
5.5 Limitações	140
6 Conclusão	146
REFERÊNCIAS	148
APÊNDICE	174
Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	175
Apêndice B - Instruções para a coleta de amostras de saliva	177
Apêndice C- Folha de registro das coletas de saliva	179
Apêndice D - Ficha de Identificação Sociodemográfica	180
Apêndice E - Tabelas de correlação entre as medidas de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e os escores de desempenho neuropsicológicos em pacientes depressivos.....	182
Apêndice F - Tabelas de correlação entre as subescalas de temperamento afetivo e os escores de desempenho neuropsicológicos em pacientes depressivos	185

ANEXO	188
Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP	189
Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido	191
Anexo C – Artigo de revisão sistemática submetido para publicação: Neuropsychological Changes in Melancholic and Atypical Depression: A SystematicReview ...	Erro! Indicador não definido.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Revisão de Literatura

Um modelo cognitivista da depressão sugere que as relações entre a cognição, os substratos biológicos, o comportamento e a emoção influenciam e são diretamente influenciadas pelo ambiente atual. Do mesmo modo, as experiências anteriores de um indivíduo também contribuem para a alteração deste ambiente. Nesse conjunto de interações recíprocas, fatores genéticos, neuronais e neuroendócrinos contribuem para determinar a resposta do organismo aos estímulos internos e externos, influenciando também o funcionamento cognitivo (Greenberger & Padesky, 2016; Padesky & Mooney, 1990).

Dentro desse contexto, evidências sugerem que alterações na atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) induzidas por estresse no início da vida aumentariam a vulnerabilidade para depressão na vida adulta (Juruena, Baes, Menezes, & Guilherme, 2015; Murgatroyd, Peña, Podda, Nestler, & Nephew, 2015). A análise da associação entre o estresse precoce e a depressão sugere que fatores intrínsecos aos indivíduos como sexo e predisposição genética interagem entre si modelando um fenótipo do Sistema Nervoso Central (SNC) expresso em alterações nos circuitos entre as regiões corticolímbicas e o tronco encefálico. Frente a situações de estresse ou trauma, as falhas mal adaptativas na conectividade dessa rede de circuitos neurais provocam o aumento das respostas endócrinas e autonômicas, assim como das respostas de comportamento emocional (Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2008). Em complemento a isso, a influência de fatores neuropsicológicos na interpretação do cérebro aos desafios do ambiente pode ser importante na determinação da resposta de vulnerabilidade ou resiliência às consequências do estresse precoce.

1.1.1 Depressão: visão geral.

Usualmente, o termo depressão se refere a um conjunto de doenças que afetam primariamente o humor, em geral identificadas clinicamente pela ocorrência de um Episódio Depressivo Maior (EDM). O diagnóstico de um Episódio Depressivo Maior é baseado na ocorrência de sintomas como humor deprimido e perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades durante ao menos duas semanas. O indivíduo experimenta ainda perturbações

nas funções vegetativas que podem incluir alterações no apetite ou peso, no padrão de sono e atividade psicomotora; diminuição da energia; sentimento de culpa ou desvalia; dificuldade para pensar, concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos recorrentes sobre a morte, ideação, planos ou mesmo tentativas suicidas (American Psychiatric Association - APA, 2013). A depressão também tem sido associada a déficits em uma ampla variedade de domínios cognitivos. Durante episódios depressivos, os déficits cognitivos mais conhecidos são diminuição no desempenho em tarefas envolvendo mudança do foco de atenção, prejuízos na memória e problemas relacionados à função executiva (Beblo, Sinnamon, & Baune, 2011; Elliott et al., 1996; Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1997; Tavares, Drevets, & Sahakian, 2003; Zakzanis, Leach, & Kaplan, 1999).

Um estudo sobre a carga global de doenças estimou a prevalência da depressão como a 19ª doença mais comum no mundo, afetando 4,33% da população de todas as idades e ambos os sexos (Vos et al., 2012). Entre os países, as taxas de prevalência de depressão são bastante variadas. Os dados atualmente disponíveis apontam que nos países mais ricos, a prevalência de episódio depressivo maior ao longo da vida foi de 14,6%, e em 12 meses a estimativa foi de 5,5%. Enquanto que entre países com renda média ou baixa, as estimativas ao longo da vida e em 12 meses foram 11,1% e 5,9% respectivamente (Bromet et al., 2011). Segundo o DSM 5, a prevalência do Transtorno Depressivo Maior nos Estados Unidos é de aproximadamente 7%, com estimativas variando entre diferentes faixas etárias e entre os sexos (APA, 2013). Em contraste, no Brasil as estimativas de depressão em 12 meses foram de 10,4% (Kessler & TB, 2008). Ao longo da vida, a prevalência do transtorno em mulheres é cerca de duas a três vezes maior do que em homens (APA, 2013; Bromet et al., 2011; Vos et al., 2012).

Tendo em vista a gravidade da doença, ainda na década de 1990 a publicação de um estudo sobre a carga global de doenças já alertava para uma série de condições patológicas como o transtorno depressivo unipolar e transtorno bipolar que, embora não causassem morte primariamente, resultavam em uma perda expressiva de saúde (Murray & Lopez, 1997). À época, apontaram a depressão como a quarta causa de incapacitação no mundo (Murray & Lopez, 1996a) e a projeção da Organização Mundial de Saúde era de que por volta de 2020 a depressão seria a segunda maior causa de incapacitação (Murray & Lopez, 1996b). Entretanto os estudos mais recentes que avaliaram a carga mundial global de doenças indicam que os transtornos depressivos subiram posições no ranking de doenças incapacitantes de maneira mais acelerada que o previsto. Entre os anos 1990 e 2010, a quantidade de anos perdidos por incapacitação gerada pela depressão aumentou 37,5% no mundo todo (Vos et al., 2012).

Atualmente, a depressão já é considerada a segunda maior causa no mundo de anos vividos com incapacitação (atrás apenas de dores lombares), contribuindo com 8.1% do total de anos vividos com incapacitação (Ferrari et al., 2013).

Além dos prejuízos funcionais, a depressão resulta em perdas adicionais por requerer uma quantidade substancial de recursos financeiros. Só nos Estados Unidos, o custo econômico da depressão, incluindo transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e distímia foi estimado em \$210,5 bilhões de dólares no ano de 2010 (Greenberg, Fournier, Sisitsky, Pike, & Kessler, 2015). Apesar disso, os tratamentos atualmente disponíveis têm eficiência limitada, e a estimativa é de que entre 30 e 60% dos pacientes não apresentam resposta terapêutica (Nierenberg et al., 2007; Souery et al., 2007). As evidências atuais permitem compreender que a diferença na resposta aos tratamentos ou no risco de apresentar os sintomas depressivos em algum momento da vida podem estar relacionados à atuação de fatores bio-psico-sociais (Heim, Plotsky, & Nemeroff, 2004).

A alta prevalência de depressão, assim como seu impacto na vida dos indivíduos, são presumivelmente devidos a uma combinação de vulnerabilidade genética e fatores de risco ambiental (Dube et al., 2001; Kendler, Sheth, Gardner, & Prescott, 2002). Como um fator importante de vulnerabilidade, a influência do estresse na patofisiologia da depressão já é bem conhecida. Ainda em 1992, os estudos conduzidos por Robert Post apresentavam evidências de que a recorrência das situações de estresse resultaria em uma sensibilização do organismo ao estímulo estressor, até o ponto em que os episódios depressivos passassem a ocorrer espontaneamente (Post, 1992). Mais recentemente, um estudo mostrou a associação entre a exposição a eventos de vida estressante, particularmente aqueles relacionados à crise econômica iniciada em 2007 na Europa, e o aumento no risco de desenvolver transtornos mentais que incluíam depressão (Navarro-Mateu et al., 2015).

Evidências adicionais de como o estresse está relacionado à ocorrência de depressão são fornecidas por um amplo estudo sobre o impacto do estresse na qualidade de vida dos indivíduos (American Psychological Association - APA, 2014). A Associação Americana de Psicologia demonstrou que os grupos específicos que apresentam níveis maiores de estresse comparado com a população geral, sendo os grupos de mulheres e pessoas mais jovens (APA, 2014), são também aqueles grupos em que a depressão apresenta taxas de prevalência mais altas (Bromet et al., 2011; Kessler et al., 2015) e maior incapacitação (Ferrari et al., 2013).

1.1.2 O papel do estresse e o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal na depressão

O conceito de estresse tem sido alvo de debates desde a sua criação em meados do século XIX como um conceito fundamental da física. Inicialmente, a definição do termo “stress” se referia a força, ou conjunto de forças, que duas porções de matéria exerciam reciprocamente entre si a fim de alcançar um estado de equilíbrio (Muirhead, 1901). Em 1936, Hans Selye, um neuroendocrinologista húngaro, incorporou a palavra estresse no campo da fisiologia utilizando-a para definir a resposta não-específica de um organismo a um insulto (Selye, 1936, 1950).

No campo das pesquisas de estresse, este termo tem sido utilizado para definir diferentes fenômenos e situações que variam desde a referência à estimulação por desafios mais leves até condições aversivas muito graves (Chrousos, 2009; Levine & Ursin, 1991). A fim de delimitar uma definição mais precisa, recentemente um grupo de pesquisadores revisou a aplicação do termo “estresse” e propuseram que ele deveria ser considerado como uma percepção cognitiva de incontrollabilidade e/ou imprevisibilidade que seria expressa em uma resposta comportamental e fisiológica (Koolhaas et al., 2011). De acordo com esses autores, essa definição se restringiria a condições em que uma demanda ambiental excedesse a capacidade regulatória de um organismo, particularmente em situações em que não há resposta antecipatória e que são caracterizadas por um atraso na recuperação da resposta de estresse.

A resposta de estresse de um organismo é modulada majoritariamente pelo sistema Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e pelo sistema simpático adrenomedular (SAM). De maneira coordenada, esses dois sistemas atuam no metabolismo promovendo mobilização de energia e redistribuição de recursos (ex.: oxigênio e nutrientes) para órgãos e tecidos com o objetivo de preparar o organismo para responder ao estímulo estressor e retornar a um estado de equilíbrio (Joëls & Baram, 2009; McEwen, 2007; Sapolsky, 2000). A ativação no eixo HPA começa com a secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e vasopressina pelo núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) estimulando a produção e liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela parte anterior da pituitária. Em seguida, o ACTH estimula o córtex da glândula adrenal a secretar glicocorticoides na circulação, sendo o principal deles o cortisol (Figura 1.1). A homeostase do organismo é reestabelecida com um sinal de feedback do cortisol que inibe a liberação adicional de ACTH pela hipófise e de CRH pelo hipotálamo terminando a ação do eixo HPA (de Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joëls, 1998;

Elias, Kagohara, & Castro, 2005; Kalafatakis, Russell, Zarros, & Lightman, 2016; Nemeroff, 1996). Esse mecanismo de feedback ocorre através da ligação do cortisol aos seus receptores mineralocorticoides e glicocorticoides (MR e GR, respectivamente) (Jurueña et al., 2015; Reul & de Kloet, 1985; Spijker & van Rossum, 2009).

Figura 1.1 - Estresse e conectividade funcional. A) Ameaças psicológicas e fisiológicas para a sobrevivência são retransmitidas via estruturas cerebrais específicas para o principal centro do cérebro integrado ao estresse, localizado no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN). Hormônio liberador de corticotropina (CRH) produzido por neurônios no PVN servem como coordenadores principais da resposta endócrina ao estresse, que culmina com a liberação de corticosteroides ('glicocorticoides' na figura) a partir do córtex adrenal. Os corticosteroides têm vários efeitos sobre os sistemas periféricos, mas também retroalimentam o conjunto de estruturas relacionadas ao eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) terminando a resposta de estresse através de ações no hipocampo (e outras regiões do cérebro) e modificando respostas subsequentes ao estresse por meio de ações no PVN. Os quadrados no final das linhas de conexão denotam que os glicocorticoides são responsáveis pelo *feedback* negativo e podem promover mudanças adaptativas mais complexas. A seta tracejada indica que os neurônios do tronco cerebral transmitem sinais através da amígdala em resposta a alguns desafios homeostáticos. B) Cascata de eventos que ilustram o recrutamento da resposta neuroendócrina ao estresse. As células neuroendócrinas parvocelulares (PNCs; neurônios putativos sintetizadores de CRH) no PVN são ativadas e liberam CRH das terminações dos axônios localizados na eminência mediana, parte da circulação portal hipofisária. CRH estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) a partir de fatores corticotróficos pituitários na hipófise anterior, que por sua vez age sobre o córtex adrenal para aumentar a liberação de glicocorticoides para a circulação geral. Os glicocorticoides atuam periféricamente e lentamente atravessam a barreira hematoencefálica para provocar diversos efeitos sobre o SNC, incluindo *feedback* negativo

sobre o eixo HPA. BNST: núcleo leito da estria terminal; PFC: córtex pré-frontal. (Adaptado de (Bains, Cusulin, & Inoue, 2015).

O padrão de funcionamento do eixo HPA pode ser altamente variado tanto entre indivíduos quanto individualmente (Herbert et al., 2006; Spiga, Walker, Gupta, Terry, & Lightman, 2015). As características da atividade do eixo HPA podem depender da idade do indivíduo (Evuarherhe et al., 2009), do sexo (Chopra et al., 2009; Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer & Hellhammer, 1999) e de fatores genéticos (Fitzsimons et al., 2012; Klok et al., 2011). Além disso, fatores ambientais também exercem influência (Baes, Martins, Tofoli, & Juruena, 2014; Goldman-Mellor, Hamer, & Steptoe, 2012; Maniam, Antoniadis, & Morris, 2014). A exemplo disso, o uso de contraceptivos orais monofásicos por mulheres pode resultar em um rebaixamento da resposta de cortisol em respostas a um estressor psicológico (Kirschbaum et al. 1999).

No campo das variações intra individuais, a secreção de cortisol ocorre em um ritmo circadiano complexo e dinâmico em forma de pulsos periódicos de liberação cuja duração e amplitude variam ao longo do dia (Joëls, Sarabdjitsingh, & Karst, 2012)(Joëls et al., 2012; Walker et al., 2010; Lightman et al., 2010, 2000). Um pico da secreção ocorre imediatamente antes do início do período ativo do organismo, por volta das nove horas em humanos. Em seguida, ocorre uma queda gradual dos níveis de cortisol atingindo seu ponto mais baixo aproximadamente à meia noite (Buckley & Schatzberg, 2005).

Ocorrendo de maneira sobreposta e complementar ao padrão circadiano de funcionamento do eixo HPA, a Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) foi identificada como um fenômeno de ativação fásica do eixo HPA após o despertar, como uma resposta neuroendocrinológica do organismo à transição entre os estados de sono e vigília (Wilhelm et al., 2007; Edwards et al., 2001). Clinicamente, a CAR representa um aumento rápido dos níveis de cortisol em cerca de 50 a 75% durante o intervalo de 30 a 45 minutos imediatamente após o despertar de um indivíduo pela manhã (Pruessner et al., 2007; Ruiz Roa et al., 2013).

A análise das características ultradianas e circadianas de secreção de glicocorticoides tem sido considerada um indicador importante para a avaliação do funcionamento do eixo HPA (Kalafatakis et al., 2015; Ruiz Roa et al., 2013). Tomando-se por exemplo a CAR, diversos estudos apontaram alterações nesse parâmetro em condições patológicas como transtorno bipolar (Deshauer et al., 2003), transtorno borderline (Lieb et al., 2004) e fibromialgia combinada à história de abuso na infância (Weissbecker et al., 2006). Com relação à depressão, as evidências são heterogêneas ora mostrando exacerbação ora diminuição da CAR (Pervanidou et al, 2013; Hinkelmann et al., 2013; Bhagwagar et al.,

2005). Apontou-se que variações na caracterização clínica dos indivíduos depressivos possam exercer influência nos parâmetros da CAR (Gold & Chrousos, 2002), indicando a necessidade de estudos adicionais que levem em conta esses fatores.

De modo paralelo, a avaliação dos níveis absolutos de cortisol tem sido bastante utilizada como uma medida de “homeostase reativa”, uma vez que esses níveis variam mais rapidamente em resposta a alterações no ambiente interno e externo (Herbert et al., 2006). Essa abordagem se baseia na ideia de que a resposta de estresse pode assumir uma natureza tanto adaptativa quanto mal adaptativa. A resposta de estresse tem um papel adaptativo importante quando ocorre de maneira aguda e rápida preparando o organismo para enfrentar os desafios do ambiente (McEwen et al., 2007; Seyle, 1950). Entretanto, em face a situações de estresse prolongado, ou crônico, que excedem a capacidade de recuperação e adaptação de um organismo os efeitos do estresse passam a ser prejudiciais (Koolhaas et al., 2011; Sapolsky, 1996).

Nesse sentido, a literatura acumula uma série de evidências sobre os efeitos deletérios do estresse que afetam o sistema nervoso Central (SNC) em níveis micro e macroscópicos, assim como o Sistema Nervoso Periférico (SNP) (para uma revisão ver Gold, 2015). A exemplo disso, estudos demonstram que a exposição prolongada aos hormônios do estresse resulta em modificações nos sistemas neurotransmissores (Krishnan & Nestler, 2008; Sabban & Kvetnansky, 2001) e em sinapses consequentemente modulando a estrutura e função de áreas límbicas (Wossink, Karst, Mayboroda & Joëls, 2001). Em conjunto, essas alterações resultam em transtornos neuropsiquiátricos afetando a emoção, a cognição, o comportamento e a funcionalidade do organismo (Heim et al., 2008; de Kloet et al., 1998; 2005; Holsboer et al., 2000).

Um conjunto de achados aponta que muitos pacientes depressivos apresentam perturbações na regulação do eixo HPA. Demonstrou-se que essas disfunções são muitas vezes refletidas em alteração nas concentrações de cortisol no sangue e saliva (Gold, 2015; Brown, Varghese & McEwen, 2004; Nemeroff, 1996). Por outro lado, Holsboer et al. (2000) resumiu os achados de pesquisas clínicas e pré-clínicas indicando que a sinalização dos receptores GR estaria prejudicada resultando, entre outras alterações, na produção e secreção aumentadas de CRH em várias regiões do cérebro presumivelmente envolvidas na depressão. Nesse contexto, os testes com dexametasona (DEX), um glicocorticoide sintético, revelaram que uma alta proporção de pacientes com diferentes transtornos afetivos possuem níveis de cortisol elevados. De acordo com Heuser, Yassouridis & Holsboer (1994), cerca de 80% dos pacientes com episódio depressivo, seja uni ou bipolar, não apresentam supressão pela

combinação do teste com DEX e o teste de estimulação de CRH (teste DEX/CRH). A utilização de outro glicocorticoide sintético, a prednisolona (Pariente & Miller, 2002), mostrou características mais semelhantes ao cortisol no que diz respeito à afinidade por receptores endógenos e à meia-vida. Segundo Juruena et al. (2006; 2009; 2010) a administração de prednisolona junto com a avaliação do cortisol salivar poderia ser utilizada como teste de supressão do eixo HPA em pacientes com transtornos psiquiátricos, e gerando um parâmetro capaz de prever a remissão ou recaída dos sintomas depressivos.

Estudos mais recentes utilizando técnicas de neuroimagem funcional descrevem também que muitos dos sintomas da depressão surgem como consequência de disfunções provocadas pelo estresse nas redes neurais que fazem a conexão entre o sistema límbico e as regiões corticais (Rayner et al. 2015; De Almeida et al., 2009; Savitz & Drevets; 2009). Dentro dessa perspectiva, os prejuízos cognitivos na depressão poderiam ser resultado de altos níveis de cortisol decorrentes de situações de estresse ou disfunções no eixo HPA.

Os efeitos do cortisol nos processos cognitivos ocorre provavelmente em função dos substratos biológicos. Em função da sua posição neuroanatômica, o núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo mantém conexões com amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal. Através dessas interações, o PVN é capaz de alterar a liberação final de glicocorticoides em resposta a diferentes estímulos incluindo estressores psicológicos que são processados nas regiões corticolímbicas (Herman et al., 2005; Jankord and Herman, 2008). De acordo com McEwen (2005), dentro dos níveis fisiológicos, o cortisol secretado na circulação do organismo atravessa a barreira hematoencefálica alcançando o encéfalo. Uma vez no encéfalo, o cortisol inibe a atividade do córtex pré-frontal, que mantém projeções diretas ou indiretas com vias monoaminérgicas no tronco cerebral, como o lócus coeruleus, substância negra e área tegmental ventral (Arnsten, 2009).

Em um sentido inverso, a amígdala ativa as vias de estimulação da resposta de estresse fortalecendo as respostas de natureza emocional (Roosendaal et al., 2009). Como consequência, ocorre um prejuízo no controle regulatório do córtex pré-frontal ao passo que a função da amígdala se fortalece, criando um ciclo vicioso (Arnsten, 2009). Em resposta à ação prolongada do estresse, o organismo passa de um controle consciente mais lento, do tipo *top-down* regulado pelos processos cognitivos e pela memória, para um controle emocional do tipo *bottom-up*, que é mais rápido e reflexo e relacionado à amígdala e a estruturas subcorticais (Vogel et al., 2016).

A exposição a níveis elevados de glicocorticoides, como ocorre em situações de estresse crônico, causam remodelação de neurônios e conexões nas demais regiões

corticolímbicas. No hipocampo observa-se uma atrofia decorrente dos efeitos do excesso de glicocorticoides na neurogênese, diminuindo a proliferação de células granulares no giro denteado (Roozendaal et al., 2009; Gould & Tanapat, 1999; Cameron et al., 1995; Schlessinger et al., 1975). Em consequência da redução do volume hipocampal ocorre diminuição do controle inibitório dessa estrutura sobre o eixo HPA (Warner-Schmidt e Duman, 2005). Além disso, há um prejuízo no fenômeno de *Long Term Potentiation* (LTP) dificultando a formação de novas memórias (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009; Warner-Schmidt & Duman, 2006; de Kloet et al, 2005). Na amígdala a ação prolongada dos hormônios do estresse altera os mecanismos de plasticidade promovendo aumento e gênese de espinhas dendríticas resultando em aumento do volume e hiperresponsividade dessa estrutura (Roozendaal et al., 2009; van Eijndoven et al., 2009). No córtex pré-frontal, tal como no hipocampo, ocorre prejuízo das conexões sinápticas através da perda de espinhas dendríticas e atrofia cortical (Fuchs, Flugge, & Czeh, 2006; Joels & Baram, 2009; Levin, Heller, Mohanty, Herrington, & Miller, 2007).

1.1.3 Estresse precoce

O impacto do estresse sob um organismo parece ser fortemente influenciado pela idade do indivíduo. Estudos vem demonstrando que a exposição ao estresse no início da vida tem um impacto no desenvolvimento neural resultando em alterações estruturais (Teicher et al, 2012), funcionais (Dannlowski et al, 2012) e mesmo epigenéticas que persistem ao longo da vida (Andersen et al., 2008; Nestler et al., 2002; Teicher, Samson, Polcari, & McGreenery, 2006). Em uma revisão, Teicher (2003) e colaboradores sugeriram que as sequelas neurobiológicas provocadas pelo estresse precoce podem ter um papel significativo na emergência de transtornos psiquiátricos na vida adulta. Em adição, diversos estudos epidemiológicos apresentaram evidências robustas de que a ocorrência de estresse no início da vida estaria associada ao maior risco para o desenvolvimento da depressão e outras psicopatologias (Chapman et al., 2004; MacMillan et al., 2001).

O estresse precoce é um conceito amplo que diz respeito a experiências traumáticas ocorridas na infância e/ou adolescência, enquanto durar o período de crescimento de um indivíduo (Bernstein et al., 1994). São exemplos de situações de estresse precoce a morte ou doença de um dos pais ou familiares, separação e divórcio parental, abandono, vitimização à

violência e/ou criminalidade, uso de substâncias, desastres, pobreza, entre outros (Brown, Anda, Tiemeier, Felitti, Edwards, Croft et al., 2009).

Uma vez que seria impossível evitar a ocorrência de todas as situações com potencial de gerar estresse durante o desenvolvimento, a abordagem de fatores que possam ser prevenidos, como os maus tratos infantis, parece mais promissora (Molet, Maras, Avishai-Eliner & Baram, 2014). Nesse sentido, uma divisão proposta por Bernstein (2003) sugere que cinco subtipos de maus tratos estariam relacionados às experiências de estresse precoce. Estes seriam caracterizados por abusos ou negligências, sendo representativos de situações em que o cuidador se excede ou falha em prover cuidados essenciais para o desenvolvimento normal da criança (Cicchetti & Toth, 2005).

Definiu-se como abuso físico as agressões corporais em uma criança ocasionadas por um adulto ou pessoa mais velha que represente um risco ou resulte em lesão. Por sua vez, o abuso emocional estaria relacionado a agressões verbais, qualquer humilhação ou comportamento humilhante dirigidos a uma criança por um adulto ou mais pessoas. Já o abuso sexual se refere a qualquer contato ou conduta sexual entre uma criança e alguém que está em posição de poder e confiança sobre a vítima. Considerando os tipos de negligência, definiu-se como negligência física a falha do cuidador para fornecer para uma criança necessidades físicas básicas. Finalmente, a negligência emocional estaria relacionada ao fracasso dos cuidadores para atender às necessidades emocionais e psicológicas das crianças (Grassi-Oliveira et al., 2006).

Diversos estudos apontaram que os tipos de maus tratos ou abusos na infância figuram entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na vida adulta (Heim, Shugart, Graighead & Nemeroff, 2005; Edwards, Holden, Felitti & Anda, 2003; Teicher et al., 2003). Evidências adicionais de uma revisão sistemática de literatura conduzida por Martins, Tofoli, Baes e Juruena (2011) demonstraram que os subtipos de estresse precoce, como negligência emocional e física, e os abusos sexual, emocional e físico, estão mais fortemente associados aos Transtornos de Humor e ao Transtorno de Personalidade Borderline. Em complemento, foi sugerido que os transtornos de humor decorrentes de traumas na infância constituiriam um tipo peculiar de transtorno psiquiátrico (Heim et al., 2008) que responderiam de maneira diferente aos tratamentos usuais quando comparado aos outros tipos de depressão (Gillespie & Nemeroff, 2005).

A ocorrência do estresse precoce prejudica o desenvolvimento de estruturas cerebrais importantes no momento em que estão sendo formadas (Teicher, Andersen & Polcari, 2012; Andersen, Tomada, Vincow, Valente, Polcari & Teicher, 2008; Evans, 2006). Dentre as

estruturas neurais mais frequentemente implicadas na relação do estresse precoce com a depressão, destacam-se aquelas cujo desenvolvimento se completa durante a infância e a adolescência, por exemplo a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo (Lupien, McEwen, Gunnar, Heim, 2009).

As mudanças na maturação cerebral seguem uma trajetória de desenvolvimento do cérebro ao longo da vida (Pascual-Leone et al., 2011). Entretanto, eventos adversos ocorridos precocemente podem interromper ou prejudicar esse processo (Grassi-Oliveira, Ashy & Stein, 2008). Quaisquer eventos ambientais capazes de gerar uma estimulação inapropriada poderiam resultar na alteração de neurotransmissores, hormônios neuroendócrinos e fatores neurotróficos que são cruciais para o desenvolvimento normal do encéfalo (Andersen, 2003).

Considerando os mecanismos do estresse, sabe-se que ocorrem mudanças drásticas no padrão de atividade do eixo HPA nos períodos iniciais de desenvolvimento. Estudos em animais demonstraram que durante uma janela temporal após o nascimento os níveis de corticosterona em ratos diminuam de acordo com uma atenuação da responsividade do eixo HPA a alguns estressores (Sapolsky & Meaney, 1986; Levine, 1967). Essa alteração na sensibilidade de resposta de estresse seria vital para a programação das estruturas do eixo HPA e possivelmente do sistema dopaminérgico quando confrontado com estressores do ambiente (De Bellis, 2002). Entretanto, esse conceito inicial não se provou totalmente representativo da resposta ao estresse em humanos e roedores imaturos. Em humanos, Stang, Gunnar, Snellman, Condon, & Kestenbaum (1988) demonstraram que a resposta de estresse à dor existe durante todo o período neonatal. Além disso, demonstrou-se que os níveis de corticosterona no plasma de filhotes de roedores poderiam aumentar de 300 a 400% em resposta a estressores apropriados à idade dos animais (Plotsky & Meaney, 1993). Sendo assim, ao invés de não responsivo, o desenvolvimento do sistema de estresse parece estar sintonizado a estressores que podem ser relevantes à sobrevivência no período inicial da vida (Molet et al, 2014). Em conjunto, as evidências apontam para a desregulação da atividade do eixo HPA como a fonte subjacente às consequências do estresse precoce na vida adulta (Carpenter, Shattuck, Tyrka, Geraciotti, & Price 2011). A ocorrência de maus tratos na infância durante períodos críticos do desenvolvimento foi relacionada tanto a aumento quanto diminuição da resposta de cortisol (Carpenter et al. 2007; Heim et al. 2000).

1.1.4 Efeitos do estresse precoce na cognição

O estresse precoce também pode ser associado a uma diversidade de consequências neuropsicológicas (Pechtel & Pizzagalli, 2011), uma vez que o desenvolvimento das funções cognitivas superiores ocorre durante os anos iniciais da vida (Sullivan et al., 2006). As evidências que sugerem que as funções cognitivas são afetadas pelas adversidades ocorridas na infância são bastante numerosas (Wagner, Mu, Helmreich & Huss, M., 2014; De Bellis, Hooper, Woolley & Shenk, 2010; De Bellis, Hooper, Spratt & Woolley, 2009). Estudos demonstraram os efeitos do estresse no início da vida no desempenho cognitivo global (Loman et al., 2009; Cohen et al., 2008; Rutter & O'Connor, 2004), funcionamento executivo (Pollak et al. 2010; Bos, Fox, Zeanah & Nelson 2009; Colvert et al. 2008) e memória (De Bellis et al. 2010; Anda et al. 2006; Navalta, Polcari, Webster, Boghossian & Teicher, 2006; Bremner et al. 2003), além das funções afetivas como processamento de recompensa, processamento de estímulos sociais e afetivos, e regulação emocional (Pechtel & Pizzagalli, 2011).

No campo da memória, sugere-se que os prejuízos mnemônicos na vida adulta associados ao estresse precoce constituiriam um fator de risco para o desenvolvimento de psicopatologias (Majer, Nater, Lin, Capuron, & Reeves, 2010). Estudos demonstraram também que adultos com história de maus tratos podem apresentar prejuízos na memória autobiográfica, apresentando maior propensão a produzir falsas memórias e, por consequência lançando dúvidas sobre a acurácia de memória dessa população (Henderson, Hargreaves, Gregory, & Williams, 2002; Clancy, Schacter, McNally & Pitman, 2000). Kuyken e Brewin (1995) descreveram resultados semelhantes em uma amostra de mulheres depressivas com história de abuso físico ou sexual na infância e depressivas que não sofreram maus tratos. Os autores observaram que mulheres abusadas sexualmente, mas não fisicamente, apresentaram mais memórias autobiográficas supergereneralizadas que as não-abusadas, sugerindo que os maus-tratos na infância poderiam estar relacionados a déficits para alguns tipos de informação na vida adulta.

Apesar dessas evidências, muitos dos estudos que avaliaram o funcionamento cognitivo de adultos que reportaram histórias de estresse precoce apresentam resultados conflitantes entre si. A exemplo disso, Majer et al. (2010) não encontraram evidências de alterações na flexibilidade cognitiva em indivíduos com história de maus tratos comparados a controles saudáveis quando avaliados por uma bateria informatizada. Por outro lado,

demonstrou-se que mulheres que sofreram história de abuso sexual apresentaram déficits em controle cognitivo e flexibilidade cognitiva avaliados pela tarefa Go/No Go (Navalta, Polcari, Webster, Boghossian, & Teicher, 2006). Adicionalmente, Nikulina e Widom (2013) reportaram os achados de um estudo de coorte em que adultos que sofreram abuso físico e sexual ou negligência na infância e foram avaliados em tarefas de funcionamento executivo. Os autores apresentaram evidências de que o estresse precoce em geral, assim como a negligência infantil, foram preditores de prejuízo no funcionamento executivo e no raciocínio matricial, apontando que os maus tratos têm um impacto significativo e em longo prazo em importantes aspectos do funcionamento neuropsicológico. Considerando a diferença nos subtipos de maus tratos enfocados e nos instrumentos de avaliação utilizados é difícil realizar a comparação entre estudos nesse campo.

Uma importante limitação dos estudos sobre prejuízos neuropsicológicos relacionados ao estresse precoce é que muitos não levam em conta a avaliação da co-ocorrência de sintomas depressivos entre os participantes. Conforme citado, indivíduos com história de maus tratos apresentam maior risco de desenvolverem depressão na vida adulta. Além disso, estudos que investigaram déficits cognitivos em pacientes depressivos têm reportado resultados semelhantes àqueles com participantes que sofreram estresse precoce, seja no desempenho cognitivo global (Beblo, Sinnamon, & Baune, 2011), nas funções executivas (Kaymak et al., 2010; Neu et al. 2005) e na memória (Reppermund, Ising, Lucae & Zihl, 2009). Sendo assim, os prejuízos cognitivos observados em decorrência da depressão podem se sobrepor aos déficits relacionados ao estresse precoce. Tendo em vista isso, autores defendem a consideração da depressão como um fator a ser incluído na análise dos efeitos do estresse precoce na cognição (Grassi-Oliveira, Gomes & Stein, 2011).

1.1.5 Neurobiologia dos déficits neuropsicológicos relacionados à depressão e ao estresse precoce

Os correlatos neuroanatômicos dos déficits neuropsicológicos observados em decorrência do estresse precoce se assemelham ao conjunto de estruturas e conexões afetadas pela depressão (Murgatroyd et al., 2015). Conforme tem sido bem documentado na literatura, as áreas envolvidas na patofisiologia da depressão incluem regiões do córtex pré-frontal, córtex cingulado, hipocampo, estriado, amígdala e tálamo (Nestler et al. 2002; Mayberg,

1997). O neocórtex e o hipocampo colaboram mediando os aspectos cognitivos da depressão tais como sentimento de culpa, prejuízos na memória de trabalho, sentimentos de desvalia e ideação suicida. Por outro lado, as interações entre a amígdala e o hipocampo podem mediar a anedonia, a ansiedade e a perda da motivação, além de alterações mnemônicas (Phillips & LeDoux, 1992; Richardson, Strange & Dolan, 2004; Beck & Alford, 2011). Naturalmente essas regiões apontadas atuam de modo coordenado com outros circuitos paralelos, que possivelmente formam uma rede neural subjacente à depressão (Mayberg, 2009, 1997; Afifi & Bergaman, 2008; Nestler et al., 2002).

A participação das estruturas neurais implicadas no transtorno depressivo fica mais clara na medida em que se considera o seu funcionamento normal. Nas funções cognitivas, a área frontal é conhecida pelo seu importante papel no controle atencional, funções executivas, tomada de decisão e psicomotricidade (Leh, Petrides & Strafella, 2010). Algumas evidências sugerem que o córtex pré-frontal tem um dos períodos de amadurecimento mais prolongados do encéfalo (Marsh, Gerber, & Peterson, 2008; Shaw et al. 2008; Jurado & Rosselli 2007). Desse modo, o córtex pré-frontal é particularmente vulnerável ao estresse crônico e às experiências de maus tratos na infância (Wilson et al., 2011; Arnsten, 2009), uma vez que possui uma alta densidade de receptores glicocorticoides, além de projeções dopaminérgicas, que são suscetíveis ao estresse (Brake, Sullivan & Gratton, 2000).

Por sua vez, a amígdala participa do sistema límbico sendo essencial para a formação de memórias emocionais. Discute-se que ela pode ser o principal elemento da interface neuronal na resposta emocional a um estímulo negativo. Nesse sentido, o modelo da relação direta e recíproca da amígdala sugere que, de modo semelhante a uma dor física, uma dor emocional aumentaria a atividade da amígdala interferindo na neurocircuitaria da depressão e na cognição (Neugebauer et al., 2004).

O hipocampo tem um papel fundamental na memória e na aprendizagem de novas informações (Eichenbaum, 2000; Squire & Zola-Morgan, 1991). Essa estrutura é apontada como alvo primário dos efeitos deletérios da exposição aos glicocorticoides, apesar de outras regiões também serem afetadas (Sapolsky, 1996). Evidências demonstram que o hipocampo sofre uma diminuição no volume em pacientes com depressão (MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008; Campbell, Marriott, Nahamias, & MacQueen, 2004). O estudo de Sheline Gado & Kraemer (2003) avaliou 38 pacientes ambulatoriais do sexo feminino com depressão recorrente em remissão e demonstrou que havia uma relação inversa entre o volume total do hipocampo e o tempo que a depressão permaneceu sem tratamento. Além disso, o hipocampo concentra a localização de uma alta densidade de receptores de glicocorticoide

que regulam a atividade do eixo HPA (Miklos & Kovacs, 2002; Lopez, Chalmers, Little & Watson, 1998).

Adicionalmente, diversos estudos demonstraram que as disfunções do eixo HPA, e a exposição crônica ao estresse decorrente disso, resultam em alterações nos processos cognitivos semelhantes aos observados na depressão. Esses déficits incluem dificuldade na formação de memórias (Alfarez, Joëlz & Krugers, 2003; De Kloet, Joëls & Holsboer, 2005) e também nas situações em que o giro denteado do hipocampo é importante, como na aprendizagem (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009). Estudos adicionais apontaram que o cortisol estaria relacionado ao menos a dois aspectos das disfunções atencionais, como o viés atencional direcionado a estímulos negativos (Tsumura & Shimada, 2012; Putman & Roelofs, 2011; Roelofs, et al., 2007) e funcionamento atencional prejudicado (Jameison & Dinan 2001; Lupien, Lecours, Lussier, Schwartz, Nair & Meaney, 1994), além de estar envolvido com prejuízos de memória na depressão (Gomez et al 2006; Hinkelmann et al., 2009).

Apesar de serem reconhecidos como importantes fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento da depressão, a associação entre o estresse precoce, o funcionamento endocrinológico e as alterações nas funções cognitivas na depressão precisa ser melhor compreendida. Ainda que diversos estudos tenham sido conduzidos buscando-se esclarecer o papel de cada um desses fatores, é preciso ainda esclarecer o modo como interagem entre si, e em conjunto, para resultar no transtorno depressivo.

1.2 Hipótese

A nossa hipótese geral é que situações de estresse precoce grave estão relacionadas a uma maior gravidade dos sintomas depressivos durante a vida adulta. Esses sintomas seriam associados a alterações significativas na atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal que, por influenciarem modificações na estrutura e função de áreas do SNC, refletiriam maiores prejuízos nas funções cognitivas, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1.2 - Esquema da hipótese geral deste trabalho.

Hipóteses derivadas orientaram a segmentação deste trabalho em quatro estudos relacionados entre si. Sendo assim, tivemos como hipóteses:

1. A história de estresse precoce seria altamente prevalente entre pacientes depressivos estaria relacionada à maior gravidade de sintomas psiquiátricos e maior número de comorbidades psiquiátricas nos pacientes depressivos EP+ comparados aos EP-;
2. A combinação da história de estresse precoce e do quadro depressivo na vida adulta resultariam em um perfil de déficits cognitivos específico e distinguível qualitativamente e/ou quantitativamente dos quadros de depressão apenas;
3. O estresse precoce estaria associado a alterações mais importantes no funcionamento do eixo HPA de pacientes depressivos, sendo essas alterações relacionadas com um perfil de funcionamento cognitivo prejudicado;
4. Os quadros de depressão com história de estresse precoce teriam maiores efeitos na caracterização do temperamento afetivo dos sujeitos, os quais estariam relacionados à déficits cognitivos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do nosso trabalho é investigar a atividade do eixo HPA e as funções cognitivas em pacientes depressivos com história de estresse precoce (EP).

2.2 Objetivos específicos

Propomos como objetivos específicos:

I. Caracterizar clinicamente os quadros de depressão associados à história de EP através da investigação da ocorrência de situações de EP em pacientes com Transtorno Depressivo unipolar ou bipolar; verificação da associação entre o EP e comorbidades psiquiátricas; comparação da gravidade clínica da amostra de pacientes deprimidos com e sem EP.

II. Avaliar o efeito da combinação de EP e depressão no funcionamento cognitivo por meio da avaliação dos aspectos do funcionamento neuropsicológico relacionados aos lobos frontais e hipocampo de pacientes deprimidos com e sem EP.

III. Determinar o impacto do EP no padrão de atividade do eixo HPA, através dos níveis de cortisol na saliva e no plasma, de pacientes deprimidos com e sem EP; além de analisar a influência do EP nas correlações entre as medidas de desempenho neuropsicológico e os níveis de cortisol na saliva de pacientes depressivos.

IV. Investigar os efeitos do EP no temperamento afetivo e examinar as suas associações com o desempenho neuropsicológico de pacientes depressivos.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Local

As investigações previstas neste projeto de pesquisa envolvendo seres humanos foram realizadas nos serviços de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC da FMRP-USP).

3.2 Amostra

A amostra total dos estudos realizados neste trabalho foi de 107 sujeitos divididos inicialmente em dois grupos principais, um grupo de Pacientes com diagnóstico de episódio depressivo atual, de acordo com os critérios do DSM 5 (APA, 2014) (n=77) e um grupo controle de voluntários saudáveis (n=30). A partir da avaliação da história de estresse precoce com o Questionário Sobre Traumas na Infância - CTQ (Bernstein, 2003), os participantes do grupo Pacientes foram subdivididos posteriormente em: a) grupo de Pacientes Depressivos Com Estresse Precoce (EP+: n=56) e b) Pacientes Depressivos Sem Estresse Precoce (EP-: n=21), conforme demonstrado na figura 1.1.

A determinação do tamanho amostral levou em conta a proporção de pacientes depressivos com estresse precoce e sem estresse precoce. De acordo com estudos realizados previamente por nosso grupo de pesquisa e da literatura cerca de 70 a 80% dos pacientes com transtorno depressivo relataram a ocorrência de algum subtipo de estresse precoce (Carr, Martins, Stingel, Lemgruber, & Jurueña, 2013; Martins et al. 2011, 2014; Tunnard et al, 2013)

Figura 3.1 - Esquema de distribuição da amostra total dos estudos realizados.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo homens e mulheres com idade entre 21 anos e 60 anos. O grupo clínico incluiu pacientes em regime de internação parcial ou em tratamento ambulatorial de um serviço de saúde mental em nível terciário com diagnóstico principal de episódio depressivo maior (EDM) vigente no momento das avaliações de acordo com os critérios do DSM-IV-TR (APA, 2000), os quais foram mantidos no DSM 5 (APA, 2013). Foram admitidos pacientes com gravidade de sintomas depressivos ao menos moderada, avaliada como equivalente aos escores ≥ 16 na Escala de Avaliação de Depressão GRID-Hamilton com 21 itens (GRID-HAMD₂₁). Todos os pacientes foram avaliados clinicamente quanto à presença de comorbidades, exame físico, condições médicas gerais e estilo de vida. Foi permitida a inclusão de pacientes com sintomas psicóticos, Transtorno Bipolar e outros transtornos psiquiátricos desde que o quadro depressivo constituísse o diagnóstico principal. As informações a respeito do diagnóstico e de apresentação psicótica foram registradas e consideradas em nossas análises.

O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis pertencentes à equipe hospitalar, estudantes e a comunidade local. Os participantes do grupo controle foram triados através de uma entrevista para investigação da história clínica e psiquiátrica do indivíduo e familiares de primeiro grau, avaliação diagnóstica para exclusão de Transtornos Psiquiátricos e Questionário de Traumas na Infância para excluir aqueles com história de estresse precoce. Foram incluídos os indivíduos saudáveis que não estivessem fazendo uso de medicações psicotrópicas e que não apresentavam doenças clínicas importantes.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para todos os participantes com base na história médica completa foram: gravidez ou lactação, doenças virais durante as duas semanas anteriores, doença física aguda e/ou instável (alergia grave, doença autoimune, hipertensão, câncer ou doenças hematológicas, endócrinas, pulmonares, renais, hepáticas, gastrointestinais, neurológicas), história de trauma encefálico com perda de consciência e/ou convulsões, tabagismo pesado, uso de esteroides, trabalho em turno noturno, perdas sensoriais graves não

corrigidas (cegueira, surdez, daltonismo), dependência ou abuso de substância nos 6 meses anteriores (exceto cafeína e nicotina). Também foram excluídos indivíduos que apresentassem qualquer condição médica geral que pudesse resultar em sintomas depressivos, perdas cognitivas ou alterações na atividade do eixo HPA.

Foram excluídos do grupo clínico pacientes que apresentaram transtornos mentais causados por uma condição médica geral ou resultante do efeito fisiológico direto de uma substância, e aqueles que tivessem realizado tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT). Dada a gravidade de sintomas dos pacientes admitidos, não foi possível testá-los em um estado livre de medicações. Sendo assim, foi realizado um registro detalhado dos medicamentos utilizados por cada um dos pacientes que compõem a amostra, incluindo dose e tempo de uso.

Foram excluídos do estudo os participantes do grupo controle que tivessem história pessoal ou familiar de primeiro grau (pais e filhos) prévia ou atual de doença psiquiátrica do eixo I do DSM-IV-TR. Os voluntários saudáveis com história de estresse precoce, de acordo com o CTQ, também foram excluídos. Estes, por se tratarem de um grupo extremamente reduzido, não puderam ser integrados ao estudo como um grupo controle-exposto.

3.3 Considerações Éticas

A fim de garantir um tratamento ético aos participantes, o protocolo de pesquisa com seres humanos foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com número de protocolo 63628 (ANEXO A).

Aos pacientes e voluntários saudáveis convidados para participarem da pesquisa foi apresentado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B). O conteúdo do documento assegurava aos indivíduos que sua participação seria voluntária, tendo estes o direito de retirar seu consentimento a qualquer instante e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo para si, além de informar dos riscos envolvidos na participação do estudo e da ausência de benefícios diretos. Os participantes foram informados ainda que os devidos cuidados éticos seriam considerados, como: sigilo, não obrigatoriedade de participação, minimização de riscos aos participantes, não retaliação em caso de desistência,

entre outros. Apenas os voluntários, pacientes ou controles, que assinaram o TCLE foram incluídos na pesquisa. Acreditamos que assim, os parâmetros éticos para pesquisas envolvendo seres humanos, especialmente a Resolução no. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde tenham sido rigorosamente respeitados.

3.4 Instrumentos e Procedimentos

3.4.1 Caracterização da amostra

A caracterização da amostra foi realizada através de uma entrevista com cada participante em que foi preenchido um questionário sociodemográfico. Este instrumento de coleta de dados foi desenvolvido pelos pesquisadores especialmente para este estudo (vide Apêndice B) avaliando informações dos participantes que pudessem ser relevantes no pareamento da amostra ou que tivessem potencial efeito confundidor nos resultados. Sendo assim, foram levantadas informações a respeito do perfil sociodemográfico, econômico, história médica geral, uso de medicamentos inclusive anticoncepcional, ciclo menstrual (para mulheres), bem como a história psiquiátrica pessoal e familiar de todos os participantes do estudo. Para os participantes dos grupos de pacientes foram levantadas adicionalmente informações referentes ao quadro psiquiátrico, incluindo histórico da doença, do tratamento e ocorrência de tentativas de suicídio.

3.4.2 Avaliação Psiquiátrica

Para avaliação do diagnóstico de episódio depressivo, foi utilizado a **Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional** (*Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI*), na versão **Plus** (Sheehan et al., 1998). O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (30-45 minutos), destinada à utilização na prática clínica e em pesquisas para avaliar a presença e história de transtornos psiquiátricos, sendo compatível com os critérios do DSM-

III-R/IV e da CID-10. Foi desenvolvido por pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris e da Universidade da Flórida. O instrumento é composto por 19 módulos, os quais investigam 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, risco de suicídio e transtorno da personalidade antissocial. Além disso, contém um módulo denominado como Síndrome Psicótica que explora os sintomas do critério A da Esquizofrenia, com o intuito de excluir a existência provável de um transtorno psicótico. Adicionalmente, a versão MINI Plus, adotada neste estudo, explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de diferentes categorias diagnósticas do DSM-IV. Essa versão do instrumento foi traduzida e adaptada para o contexto brasileiro por Amorim (2000).

Além do instrumento diagnóstico mencionado anteriormente, os participantes foram também avaliados quanto ao temperamento afetivo através da versão breve de auto-questionário do instrumento de **Avaliação de Temperamento Memphis, Pisa, Paris e San Diego (TEMPS-A)** (Akiskal & Akiskal, 2005). O instrumento contém 45 afirmações referentes originalmente a cinco fatores relacionados aos temperamentos ciclotímico, irritável, hipertímico, depressivo e ansioso (Akiskal, Akiskal, Haykal, Manning, & Connor, 2005). Neste estudo utilizamos a versão brasileira do instrumento conhecida como **TEMPS-Rio**, traduzida e validada por Woodruff et al. (2011). A partir de uma análise fatorial do instrumento traduzido, os autores da versão brasileira do instrumento sugeriram a inclusão de um sexto fator relacionado ao temperamento “preocupado”. A tarefa do sujeito no questionário é julgar as afirmações como verdadeiras ou falsas, conforme elas se aplicam à sua vida durante a maior parte do tempo. Os itens são pontuados como “0 (zero)” para “falso” e “1” para verdadeiro. Os itens referentes a cada temperamento afetivo avaliado são somados e multiplicados por um fator de correção de modo que os escores estejam dentro de um intervalo de 0 a 100 pontos. Não há um ponto de corte, porém considera-se que escores mais elevados correspondem a temperamentos mais predominantes. O sistema de pontuação da TEMPS-Rio propôs uma nova subdivisão dos itens do questionário adequada aos seis fatores identificados nos estudos de validação no Brasil, conforme detalhado na tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Sistema de pontuação da TEMPS-Rio

Temperamento Afetivo	Escore
Depressivo	$\sum(\text{itens 1 a 8}) \times 12,5$
Ciclotímico	$\sum(\text{itens 9 a 16}) \times 12,5$
Irritável	$\sum(\text{itens 17 a 24}) \times 12,5$
Hipertímico	$\sum(\text{itens 25 a 32}) \times 12,5$
Ansioso	$\sum(\text{itens 33 a 40}) \times 12,5$
Preocupado	$\sum(\text{itens 41 a 45}) \times 20$

Nota: Conforme Woodruff et al. (2011)

A gravidade da sintomatologia psiquiátrica foi avaliada com a Escala de avaliação de depressão GRID de Hamilton (Hamilton 1960), Inventário de Beck para Depressão - BDI-II (Beck et al., 1996); Escala de Beck para Desesperança (Beck et al., 1974), Inventário de Beck para Ansiedade (Beck et al., 1988), Escala Beck de Ideação Suicida (Beck et al., 1988b) e Escala de Impulsividade de Barratt (Malloy-Diniz et al., 2010), os quais são descritos a seguir.

A **Escala de avaliação de depressão GRID de Hamilton - GRID-HAMD** (Depression Rating Scale Standardization Team - DRSST, 2003; Williams et al., 2008) é uma versão modificada da escala largamente utilizada para avaliação de depressão desenvolvida por M. Hamilton, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), na década de 1960 (Hamilton, 1960). Apesar de ainda ser considerada o padrão ouro para esse tipo de avaliação, a HAM-D recebeu inúmeras críticas especialmente relacionadas à baixa confiabilidade interavaliadores decorrente da dificuldade de padronizar o sistema de pontuação e da ausência de um modelo estruturado de entrevista. A GRID-HAMD foi criada a fim de contornar algumas dessas falhas apresentando uma versão de entrevista semiestruturada que considera duas dimensões importantes na avaliação da gravidade da depressão: a intensidade e frequência de sintomas (DRSST, 2003). Uma grade bidimensional é apresentada para quantificação de cada item relevante na escala. Nesse formato, a intensidade do sintoma avaliado é quantificada em um eixo vertical enquanto que a frequência em que ele ocorre é determinada em um eixo horizontal. A pontuação final de cada item pode variar de 0 a 2 ou até 4 pontos de acordo com a avaliação concomitante dessas duas dimensões. A pontuação final da escala é resultante do somatório de todos os itens avaliados podendo variar de 0 a 63 pontos na versão de 21 itens da escala .

Tendo em vista que a GRID-HAMD propõe uma hetero-avaliação a partir de um guia de entrevista, a GRID-HAMD requer que o avaliador tenha familiaridade com a avaliação do humor em populações deprimidas além de treinamento para aplicação e pontuação adequada do instrumento. Uma versão da escala adaptada para a população brasileira foi apresentada por Henrique-Araújo et al. (2014; 2011).

Em nosso estudo, o escore na GRID-HAM-D foi utilizado como ponto de corte para inclusão de pacientes depressivos seguindo os critérios apresentados por Rush et al. (2006). Foram incluídos apenas pacientes com escores ≥ 16 , equivalentes à gravidade de depressão moderada ou superior, conforme detalhado na tabela 3.2.

Tabela 3.2 -: Classificação dos escores obtidos na GRID-HAMD₂₁

Escore	Classificação
0 – 8	Sem depressão ou Depressão Mínima
9 – 15	Depressão Leve
16 – 22	Depressão Moderada
23 – 28	Depressão Grave
29 a 64	Depressão Muito Grave

Nota: Classificação conforme Rush et al., (2006). Em negrito estão destacados o intervalo dos escores e respectivas classificações obtidas pelos pacientes incluídos neste estudo.

O **Inventário de Depressão de Beck II** (*Beck Depression Inventory – BDI*) foi desenvolvido para medir manifestações comportamentais, cognitivas e emocionais da depressão em adolescentes e adultos (Beck et al. 1961). É uma escala de autorrelato que avalia a intensidade dos sintomas depressivos. Neste estudo utilizamos a versão mais recente do BDI, o Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) (Beck et al 1996). A nova versão tinha por objetivo conseguir uma maior aderência aos critérios diagnósticos para episódios de depressão maior, segundo o DSM-IV. Utilizamos a versão do BDI-II traduzida e adaptada para o português do Brasil por Gorenstein, Wang, Argimon e Werlang (2011) tendo em conta os estudos de validação já realizados (Gomes-Oliveira, Gorenstein, Lotufo Neto, Andrade & Wang, 2012). Os 21 itens contidos na BDI-II incluem 4 declarações cada um que abordam sintomas e atitudes relacionados à depressão. A intensidade dos itens varia de 0 a 3, sendo o maior escore referente à presença de sintomas mais intensos. No somatório de pontos, indivíduos com pontuação inferior a 13 pontos são classificados como sem depressão ou Depressão Mínima; de 14 a 19 pontos, considera-se Depressão Leve a Moderada; de 20 a 28

pontos, Depressão Moderada a Grave; e de 29 a 63 pontos os sujeitos são classificados com Depressão Grave (Gorenstein, Wang, Argimon, & Werlang, 2011). Neste estudo, foram incluídos no grupo de voluntários saudáveis apenas os indivíduos que tiverem um escore <13 no BDI-II. Ainda, a BDI-II é utilizada comparativamente com a escala de depressão de Hamilton (Hamilton, 1960) a fim de verificar possíveis diferenças entre a avaliação clínica e a percepção do próprio paciente acerca da gravidade dos sintomas depressivos.

A **Escala de Beck para Desesperança (*Beck Hopelessness Scale - BHS*)** é um instrumento de autoavaliação estruturado com itens que mensuram a desesperança, pessimismo, perda de motivação e expectativas sobre o futuro. Essa escala tem sido utilizada como um indicador indireto do risco de suicídio em indivíduos deprimidos que fizeram tentativas de suicídio prévias. Os itens são dicotômicos com respostas do tipo certo ou errado, pontuados como 0 ou 1. A soma dos itens individuais resulta em um escore total, distribuído em um intervalo de 0-20, que é usado para classificar a desesperança em nível mínimo, leve, moderado ou grave. Dessa forma, maiores pontuações indicam maiores níveis de desesperança (Beck et al., 1974). Em nosso estudo utilizamos a Escala de Desesperança de Beck traduzida e adaptada para o português por Cunha (2001).

O **Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory - BAI*)** avalia os sintomas de ansiedade clínica que são distintos do humor deprimido. O BAI pode servir como um complemento útil quando associado ao Inventário de Depressão de Beck, em pacientes com humor e/ou transtornos de ansiedade. A BAI é um instrumento de autoavaliação com 21 itens que abrangem adequadamente os principais sintomas cognitivos, afetivos e fisiológicos de ansiedade. (Beck et al., 1988a). Os itens correspondem a sintomas percebidos pelo paciente na semana anterior à avaliação e podem pontuar de 0 a 4 cada um deles de acordo com a severidade. A pontuação é resultante do somatório da gravidade em todos os itens, e pode variar de 0 a 63. Utilizamos em nossa pesquisa o Inventário de Ansiedade de Beck traduzido e adaptado para o português por Cunha (2001).

Os sujeitos selecionados para o estudo foram também avaliados quanto ao risco de suicídio através da **Escala Beck para Ideação Suicida (*Beck Suicidal Ideation Scale - BSI*)**. O BSI é um instrumento de autoavaliação que avalia a severidade da ideação suicida em pacientes psiquiátricos ambulatoriais adultos (Beck et al., 1988b). Em 21 itens pontuados de 0 a 3, a severidade da ideação suicida é calculada pela soma dos pontos para os primeiros 19 itens. A pontuação pode variar de 0-38 e não existe um corte dicotômico para definição de alto risco. Contagens mais altas indicam um maior risco de ideação suicida (Beck et al., 1988b). Utilizamos neste estudo a Escala para Ideação Suicida de Beck traduzida e adaptada

para o português por Cunha (2001). A BSI apresenta recomendações para que não seja a única fonte de informações sobre o tema, inclusive porque não foi projetada para identificar simulação, confusão ou mesmo distorção, ou ainda omissão de dados importantes por parte do paciente. Por esse motivo, também consideramos na nossa análise os resultados apresentados pelo paciente no módulo Risco de Suicídio presente no MINI Plus (Amorim, 2000).

A **Escala de Impulsividade de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale BIS-11*)** (Patton, Stanford & Barratt, 1995) é um instrumento de autoavaliação, desenvolvido por Ernst Barratt (1959) com o objetivo de avaliar traços de impulsividade amplamente definida como o “agir sem pensar”. O instrumento BIS-11 é constituído por 30 itens que avaliam a frequência de ocorrência comportamentos relacionados à impulsividade. A pontuação da escala varia de 30 a 120 pontos, sendo que escores maiores indicam maior impulsividade. Além de um escore global, a BIS-11 permite o cálculo de escores parciais referentes a três subdomínios da impulsividade, sendo eles a impulsividade motora, atencional e por não planejamento (Patton et al., 1995). Neste estudo utilizamos a versão da escala traduzida e adaptada para o português do Brasil por Malloy-Diniz et al. (2010). A classificação do escore global obtido na BIS-11 adotada é demonstrada na tabela 3.3.

Tabela 3.3 - Classificação Escore Total na Escala de Impulsividade de Barratt – BIS-11

Pontuação	Classificação
≤ 52 pontos	Muito controlados ou não responderam corretamente o questionário
52 a 71 pontos	Impulsividade normal
≥ 72 pontos	Altamente impulsivo

Nota: Conforme Stanford, Mathias, Dougherty, Lake, Anderson & Patton (2009).

A história de estresse precoce foi investigada com o **Questionário Sobre Traumas Na Infância – CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*)**. Este instrumento autoaplicável destinado a adolescentes e adultos busca história de abusos e negligências durante a infância (Bernstein et al., 2003). O CTQ tem o objetivo de investigar cinco componentes traumáticos: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional, além de conter também uma escala de controle de minimização/negação das respostas. O questionário foi inicialmente desenvolvido por Bernstein et al. (1997) contendo 70 itens. Mais tarde, as propriedades psicométricas de uma versão de 28 itens foram examinadas e validadas, mantendo as mesmas características da versão original, porém, com aplicação mais ágil

(Bernstein, 2003). O questionário permite ao sujeito que assinale a frequência em que ocorreram 28 afirmativas relacionadas a situações ocorridas na infância, definida no instrumento como o período “*enquanto você crescia*”. A frequência de ocorrência de cada um dos itens do CTQ é classificada em uma escala *Likert* que varia de 1 (nunca) a 5 (muito frequentemente). As pontuações se distribuem entre 5 e 25 para cada subtipo de trauma na infância investigado. Nesta pesquisa utilizamos a versão mais breve do CTQ de 28 itens, validada no Brasil por Grassi-Oliveira et al. (2014; Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006), denominada Questionário Sobre Traumas na Infância (CTQ) para a identificação de história de abuso e maus tratos na infância dos participantes do estudo. Consideramos como critério para a definição do grupo Depressivos Com Estresse Precoce (EP+) a classificação de ao menos um subtipo de abuso ou negligência como Moderado a Grave ou Grave a Extremo nos escores do CTQ de acordo com a literatura da área (Bernstein et al., 2003). Participantes que obtiveram escores equivalentes à classificação Não à Mínimo ou Baixo à Moderado nos 5 subtipos de estresse precoce avaliados pelo CTQ foram classificados como Depressivos Sem Estresse Precoce (EP-) neste estudo.

Tabela 3.4 - Classificação dos escores obtidos nas subescalas do Questionário Sobre Traumas na Infância -- CTQ

Classificação	Subescalas do CTQ				
	Abuso Emocional	Abuso Físico	Abuso Sexual	Negligência Emocional	Negligência Física
Não a mínimo	5-8	5-7	5	5-9	5-7
Baixo a Moderado	9-12	8-9	6-7	10-14	8-9
Moderado a Grave	13-15	10-12	8-12	15-17	10-12
Grave a Extremo	> 16	> 13	>13	>18	>13

Nota: Conforme Bernstein et al., (2003)

3.4.3 Avaliação endocrinológica

A avaliação endocrinológica foi realizada através da coleta de saliva em um procedimento simples, não invasivo e livre do estresse da punção venosa, utilizando-se tubos Salivette® (Sarsted, Alemanha), conforme descrito por Castro et al. (2000). Além das vantagens já citadas, o método de análise do cortisol na saliva permite analisar o hormônio na

sua forma livre, apresentando ótima correlação com o cortisol plasmático (Hellhammer, Wust & Kudielka, 2009).

Os tubos Salivette® são compostos de dois tubos plásticos justapostos contendo um bastão de algodão estéril capaz de absorver saliva. Os participantes receberam kits contendo tubos Salivette® identificados para a coleta de cada uma das amostras de saliva previstas, além de um folheto explicativo (Apêndice A) e uma folha de registro (Apêndice B). Para a realização da coleta, os indivíduos foram orientados a colocar o bastão de algodão do tubo Salivette® na boca e movê-lo com sua língua, até saturar o algodão com saliva, após isso o bastão de algodão deveria ser realocado dentro dos tubos Salivette® sem contato com as mãos. Foram dadas instruções aos participantes de não escovar os dentes, fumar ou ingerir alimentos e líquidos, exceto água, no período de 1 hora antes do início das coletas de saliva. Ainda deveriam ser evitadas atividades físicas intensas, consumo de alimentos hiperproteicos e o uso de bebidas alcoólicas durante o protocolo de avaliação neuroendócrina.

Com fins comparativos e de controle experimental foram realizadas coletas seriadas de amostras de cortisol salivar com início às 22:00h do dia 1 de exame. No dia 2, amostras adicionais de saliva foram coletadas imediatamente após o acordar (tempo 0), preferencialmente ainda na cama, 30 e 60 minutos depois, podendo o participante deambular neste período, e posteriormente às 8:00h a fim de medir o cortisol salivar pela manhã. Destacamos que as amostras ao acordar, 30 e 60 minutos depois e às 9h foram coletadas após jejum de 8 horas. Completando um ciclo de 24h, uma nova coleta de saliva foi realizada às 22:00h do dia 2 de coletas, conforme o esquema abaixo.

Figura 3.2 - Esquema de coleta das amostras de cortisol salivar. Cada ponto representa a coleta de uma nova amostra de saliva de um mesmo participante.

Solicitamos aos participantes que preenchessem a folha de registro que acompanhava o kit anotando o horário exato da realização da coleta de cada amostra de saliva e eventuais fatores intervenientes, tais como quebra de jejum e eventos inesperados que causassem alterações emocionais intensas.

Os tubos Salivette® utilizados pelos participantes do estudo foram recolhidos e centrifugados a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C para a separação das amostras do cortisol salivar do tubo de algodão. Em seguida as amostras foram armazenadas a -20°C para serem

dosadas posteriormente. Os níveis de cortisol foram analisados no Laboratório de Endocrinologia no HCFMRP-USP através de técnica de radioimunoensaio (RIA).

As variáveis analisadas foram baseadas nos níveis de cortisol na saliva ou no plasma nos momentos citados. Adicionalmente, incluímos como variáveis o cálculo da Área sob a Curva em relação ao zero ou à base (AUCg) entre as medidas de cortisol salivar Ao acordar (Tempo 0'), 30 minutos e 60 minutos após o despertar (AUC_{0'-30'-60'}), assim como entre os momentos 22h inicial e às 9h (AUC_{22hI - 9h00'}). Para esse fim, adotamos o método trapezoidal proposto por Pruessner et al. (2003) que considera a distância entre as medidas individuais entre si e em relação à base, conforme a fórmula descrita na equação 3.1.

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

Equação 3.1 - Fórmula para o cálculo da Área Sob a Curva (AUCg) dos níveis de cortisol na saliva em diferentes momentos. Nota: m_i : medidas individuais; t_i : tempo de intervalo entre as medidas.

Adicionalmente consideramos a análise da variação dos níveis de cortisol na saliva na primeira hora após o despertar, assim como a variação entre o cortisol noturno (medido às 22h) e o cortisol basal (às 9h). Desse modo, incluímos as medidas quantitativas e qualitativas para a avaliação clínica da Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) e do Ritmo Circadiano (RC). A CAR e o Ritmo Circadiano, juntamente com as medidas dos testes de supressão com drogas, são considerados pilares do funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal. A CAR é representada por um incremento de pelo menos 50% entre a concentração de cortisol ao acordar e o valor máximo de cortisol alcançado até 60 minutos depois. A partir disso, os participantes da pesquisa foram distinguidos entre aqueles que apresentavam CAR e os que não apresentavam CAR. Os resultados quantitativos foram apresentados como a média do incremento relativo de cortisol entre os níveis de cortisol salivar (CS) ao acordar e no pico da resposta de cortisol ao acordar que poderia variar entre 30 e 60 minutos após o acordar (CARi%: $CS_{PicoCAR} - CS_{AoAcordar} / CS_{AoAcordar} * 100$)).

O padrão circadiano normal para o cortisol salivar foi definido de acordo com Castro et al. (1999). Sendo assim, adotou-se o critério de uma variação de pelo menos 73,5% entre os níveis de cortisol noturno (às 22h) pela manhã (às 9h). Esse valor foi resultante da subtração de 3 vezes o valor do coeficiente de variação interensaio (26,5%) em relação ao cortisol matinal que foi considerado 100% (Castro et al., 1999; Castro & Moreira, 2007).

3.4.4 Avaliação Neuropsicológica

Sessenta e dois dos participantes do estudo foram submetidos adicionalmente a uma bateria de avaliação neuropsicológica para avaliação das funções cognitivas relacionadas ao córtex pré-frontal e hipocampo. Sendo assim, realizamos a avaliação da memória, atenção, funcionamento executivo, além de uma avaliação breve para estimativa de QI. Os instrumentos utilizados incluíram, na ordem de apresentação aos participantes: Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT), teste de Stroop, Teste de Dígitos, Teste das Figuras Complexas de Rey, Teste de Fluência Verbal, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), Teste das Trilhas Coloridas, e os subtestes de Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III), conforme detalhado na figura 3.3.

Figura 3.3 – Ordem de apresentação dos testes e tarefas da avaliação neuropsicológica.

Os testes e tarefas selecionados foram utilizados em suas versões traduzidas, adaptadas e/ou padronizadas para a população brasileira quando possível, e são descritos a seguir.

Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT): O RAVLT é um teste que mede memória recente, aprendizagem, interferência, retenção e memória de reconhecimento. Além disso, é um teste bastante utilizado para identificar a perda de informações ao longo do tempo. No teste o examinador apresenta verbalmente uma lista com 15 palavras cinco vezes consecutivas. Após cada leitura da lista de palavras, o examinando deve evocar o máximo que puder das palavras apresentadas. Depois de 5 tentativas, uma nova lista com palavras diferentes, portanto, de interferência, é apresentada e solicita-se que o examinando a recorde o maior número de palavras da nova lista. Em seguida, o examinando deve recordar a lista de palavras apresentada inicialmente. Após cerca de 30 minutos uma nova solicitação de recordação da primeira lista é feita, seguida da apresentação de uma lista contendo palavras escritas. Nesta última tarefa, o examinando deve fazer o reconhecimento das palavras apresentadas verbalmente, identificando, se possível, a qual das listas elas

pertenciam. Recentemente foi desenvolvida uma versão da lista de palavras adaptada para o português do Brasil (Malloy-Diniz, Parreira, Sena, Gazinelli, & Fuentes, 2007), incluindo dados normativos da avaliação de adultos (Salgado et al., 2011)(Salgado et al., 2011). As variáveis analisadas no teste incluíram o total de palavras aprendidas nas cinco tentativas de recordação da primeira lista (A1-A5), número de palavras recordadas após a lista de interferência (A6) e após 30 minutos (A7). Incluímos também o número de palavras reconhecidas em uma lista com 50 palavras impressas apresentada 30 minutos após a apresentação verbal da lista A.

Teste de Stroop (Stroop, 1935): O teste de Stroop clássico foi desenvolvido a partir do interesse na interferência entre processos dominantes (Stroop, 1935). Atualmente, o teste reconhecido como uma prova de seletividade da atenção, em uma tarefa que envolve supressão de uma resposta mais dominante. A tarefa principal do teste é realizada a partir da apresentação ao sujeito de uma lista de nomes de cores impressos em tinta de cor diferente. A forma conflitante demanda que o paciente iniba o estímulo preponderante (a leitura) para que seja nomeada a cor da tinta da palavra (resposta menos usual). Diversas versões modificadas do teste de Stroop já foram propostas, entretanto, defende-se que as modificações afetam apenas modestamente a magnitude da medida, mas não a sua forma qualitativa (para uma revisão detalhada ver MacLeod, 1991). Neste estudo usamos a versão proposta por Golden (1978), com adaptação e padronização para o português brasileiro (Tosi, 2004), que consiste na apresentação ao participante de três cartões contendo 100 estímulos cada. O primeiro cartão (Palavra) contém uma lista de palavras indicando três cores (azul, verde e rosa) impressas em tinta preta e em fundo branco. No segundo cartão (Cor) são apresentadas séries de letras "X" impressas e agrupadas nas mesmas cores listadas no cartão 1 (ex.: "XXXX" impresso em tinta azul). O cartão 3, por sua vez, (Cor-Palavra) é uma lista com as mesmas palavras indicativas de cores apresentadas impressas em tinta de cor diferente (ex: a palavra "AZUL" impressa em tinta verde). A tarefa do sujeito é, no cartão 1, ler as palavras listadas; no cartão 2, nomear as cores das séries de letra, e no cartão 3, nomear a cor da tinta impressa ignorando o nome da cor apresentada por escrito. Adotamos como medidas de análise do teste o tempo despendido pelo sujeito para concluir a tarefa em cada um dos cartões apresentados. Incluímos ainda um escore de interferência, calculado como a diferença entre o tempo no cartão 3 (Cor-Palavra) e o tempo no cartão 2 (Cor), para corrigir o desempenho do sujeito no cartão de estímulos conflitantes pela habilidade de nomeação de cores, de acordo com Stroop (1935).

Subteste de Dígitos da WAIS-III: É bastante utilizado para a avaliação da memória operacional e compreende um dos subtestes da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III). A tarefa consiste na leitura pelo examinador de sequências de números aleatórios. Após o examinador dizer os números em uma velocidade média de um por segundo, o examinando deve repeti-los imediatamente na mesma ordem ou na ordem inversa, conforme solicitado. Requer que o sujeito mantenha e manipule informações mentalmente, seja na repetição de dígitos em ordem direta (apena retenção) ou inversa (retenção e manipulação).

Ainda, o **Teste de Figuras Complexas de Rey** foi criado por André Rey em 1942 e padronizado por Osterrieth em 1945. Este instrumento é descrito como sendo um teste neuropsicológico bastante usado na prática clínica para investigar a memória visual, a habilidade visuoespacial e algumas funções de planejamento e execução de ações. Também avalia a organização, o planejamento e as habilidades de resolução de problemas, além da memória imediata. A figura complexa de Rey consiste em uma figura geométrica complexa e abstrata composta por várias partes. Este instrumento consiste de um teste de cópia e de reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas. A aplicação é constituída por dois momentos: no primeiro deles pede-se ao sujeito que copie a figura com o maior número de detalhes possíveis. Cinco minutos mais tarde, sem aviso prévio, pede-se ao sujeito que desenhe a mesma figura sem o estímulo, isto é, as partes que consegue lembrar do que realizou anteriormente. A validação para a população brasileira foi feita por Oliveira et al. em 2004.

Tarefas de Fluência Verbal (FAS/ Animais): Propõem avaliar a produção espontânea de palavras começando com determinada letra (FAS, associação fonética) ou dentro de uma categoria (Animais, associação semântica). Desse modo, verifica a existência de prejuízos de memória semântica e nas estratégias de busca relacionadas às funções executivas. As variáveis analisadas foram o número de palavras produzidas em cada uma das categorias (semântica e fonética), assim como a soma total do teste.

O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (*Wisconsin Card Sorting Test - WCST*) foi desenvolvido em 1948 com o objetivo de avaliar a capacidade de o indivíduo raciocinar abstratamente e modificar suas estratégias cognitivas como resposta a alterações nas contingências ambientais (Berg, 1948). Portanto, é um instrumento capaz de avaliar a flexibilidade de pensamento de sujeitos de várias idades. O instrumento é composto de dois baralhos idênticos com 64 cartas cada e quatro cartas-estímulo. São apresentados ao sujeito quatro cartões estímulos, com desenhos diferentes em cor, forma e número de elementos. A tarefa do sujeito é colocar os cartões em pilhas em frente de um ou outro cartão estímulo.

Uma única ajuda é dada ao examinando para dizer se a escolha dele está correta ou incorreta. A pontuação é dada quanto aos acertos, mas também aponta fontes de dificuldade nas tarefas. O WCST é um instrumento de grande utilidade que foi padronizado para avaliar a habilidade de inibição de uma resposta pelos lobos frontais, por essa razão tem sido progressivamente utilizado em pesquisas sobre lesões e disfunções dessa região cerebral (Heaton et al., 2004). Estudos de padronização para a população brasileira foram conduzidos por Cunha et al. (2005) e Silva-Fillho e Ventura (2007). Neste estudo adotamos como variáveis de análise o número de respostas perseverativas, de erros perseverativos e de categorias completas pelo sujeito no teste.

Teste de Trilhas Coloridas: é o teste internacionalmente conhecido como *Color Trails Test* (CTT) (D'Elia et al, 1996) que tem por objetivo a avaliação da atenção sustentada e dividida. O CTT foi desenvolvido com sensibilidade e especificidade equivalentes ao “*Trail Making Test*” (TMT) (Reitan & Wolfson, 1993), porém, ao usar cores ao invés de letras do alfabeto na parte B do teste, amplia as possibilidades de aplicação em diferentes contextos. O teste tem por finalidade obter informações acerca das habilidades consideradas subsidiárias ao funcionamento dos lobos frontais, incluindo rastreio perceptual e sequenciação, além de permitir a observação das habilidades grafomotoras. Tendo em vista esses aspectos, o CTT é considerado também uma ferramenta para avaliar a velocidade psicomotora e busca visual (Strauss et al., 2006). Neste estudo, utilizamos a versão adaptada e padronizada para a população brasileira (Rabelo et al., 2010). Foram utilizadas como variáveis de análise o tempo para completar a parte A e a parte B do teste.

A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS III*) é um teste geralmente utilizado para avaliar inteligência em adultos e adolescentes. A WAIS criada em 1939 por David Wechsler, representou um importante marco na avaliação intelectual. Este instrumento adota duas escalas de avaliação sendo uma verbal e outra de execução, compondo de um escore geral global de desempenho intelectual. A adaptação e padronização para a população brasileira foi realizada por Nascimento em 2004. Revisões no instrumento resultaram na versão WAIS-III (1997), que incluiu modificações importantes permitindo a ampliação de sua utilidade clínica no campo da neuropsicologia. A WAIS é composta por 14 subtestes cuja aplicação leva de 90 a 120 minutos, o que é visto como um problema por alguns. Sendo assim, foram propostos modelos de formas abreviadas de administração que utilizam apenas alguns subtestes, sem afetar as qualidades psicométricas da avaliação. Uma versão é conhecida como WASI, sigla para Escala Wechsler para Inteligência Abreviada (*The Psychological Corporation*, 1999), e

sugere um arranjo de quatro subtestes para estimar o funcionamento cognitivo geral do testando em um tempo estimado de até 60 minutos. A forma abreviada foi composta pelos seguintes subtestes: Vocabulário e Semelhanças (utilizados para o cálculo do QI Verbal - QIV) e Cubos e Raciocínio Matricial (utilizados para o cálculo do QI de Execução - QIE). Neste estudo adotamos o formato proposto pela WASI em sua versão adaptada para a população brasileira (Trentini et al., 2014). Apresentamos como variáveis de análise o escore bruto obtido em cada um dos quatro subtestes citados, além de escores calculados para a obtenção do QI Verbal (Somatório do escore em Vocabulário e Semelhanças) e QI de Execução (Somatório do escore em Cubos e Raciocínio Matricial).

Os resultados dos testes neuropsicológicos utilizados foram agrupados segundo Strauss et al. (2006) e Lezak (2004) em quatro domínios gerais e subdomínios cognitivos de acordo com a função cognitiva avaliada. A tabela 3.5 apresenta essa forma de organização.

Tabela 3.5 - Domínios cognitivos gerais, subdomínios e os testes e tarefas neuropsicológicas correspondentes

<u>Memória</u>	
Aprendizagem e Memória Verbal	Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT)
Memória Visuoconstrutiva	Teste da Figura Complexa de Rey (FCR)
<u>Atenção</u>	
Busca Visual e Spam atencional	Dígitos - parte direta; Teste de Trilhas Coloridas - parte A (CTT-A)
Memória de trabalho	Dígitos - parte inversa
Alternância atencional	Teste de Trilhas Coloridas - parte B (CTT-A)
<u>Funções Executivas</u>	
Controle Inibitório	Teste de Stroop
Flexibilidade Cognitiva	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)
Fluência Verbal	Fluência fonética (FAS) e nomeação de Animais
<u>Inteligência</u>	
QI Verbal	Subtestes Vocabulário e Semelhanças da Escala Wechsler de Inteligência (WAIS III)
QI de Execução	Subtestes Cubos e Raciocínio Matricial da Escala Wechsler de Inteligência (WAIS III)

Classificação baseada em Strauss et al., (2006).

3.5 Análise Estatística

Os dados foram descritos como frequência simples, porcentagem em relação ao total de participantes no grupo de referência, média e desvio padrão ($\pm d.p.$) além de mediana e amplitude de variação (amp.) para análise das características sociodemográficas e clínicas das amostras estudadas. O mesmo formato foi adotado para a descrição dos escores dos instrumentos de avaliação psicométrica, para as medidas de cortisol salivar e plasmático, assim como os escores de desempenho neuropsicológico.

Os dados de variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliados com testes paramétricos, sendo o teste “t” de Student para a comparação entre dois grupos independentes e Análise de Variância (ANOVA), com pós teste de Tukey para a comparação entre os grupos de pacientes (EP+ e EP-) e o grupo controle. Nas variáveis com distribuição de dados não-normal adotamos a transformação dos dados para uma escala logarítmica de base 10, caso essa operação resultasse em dados com distribuição normal. A descrição dos dados de variáveis transformadas foi mantida como a média ($\pm$ desvio padrão) e mediana (faixa de variação) dos valores brutos encontrados para facilitar a interpretação.

Para dados nominais foi empregado o teste qui-quadrado (X^2). Variáveis cujas distribuições não satisfizeram os pressupostos necessários para métodos paramétricos, mesmo após a transformação e análise detalhada dos casos *outliers*, foram analisadas com testes não-paramétricos. Sendo assim, o teste Mann-Whitney foi empregado para verificar eventuais diferenças entre dois grupos. Para comparações entre três grupos, utilizamos o teste Kruskal-Wallis, com análises *post hoc* realizadas segundo o procedimento de Dunn (1964) com correção de Bonferroni para comparações múltiplas entre pares. Nestes casos foram apresentados valores p ajustados. Particularmente as análises das variáveis de funcionamento do eixo HPA entre os grupos de pacientes EP+, EP- e controles no estudo IV foram realizadas com teste de Kruskal-Wallis dado que um dos grupos de comparação apresentava tamanho amostral menor que 10.

As diferenças estatísticas encontradas nas comparações entre os grupos de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles realizadas dois a dois foram complementadas com o cálculo do tamanho do efeito, estimado como o “d” de Cohen (Cohen, 1988) através da fórmula:

$$d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2}}}$$

Equação 3.2 – Fórmula para o cálculo do valor d de Cohen. Nota: x_i : média dos valores da amostra i ; n_i : tamanho da amostra i ; s^2_i : variância dos valores da amostra i .

A interpretação do tamanho do efeito (valor d) seguiu o estabelecido por Cohen (1988), sendo: $d=0,2$ efeito pequeno; $d= 0,5$ efeito moderado; $d= 0,8$ ou $>$ efeito grande.

Os dados das análises clínicas, neuroendócrinas e neuropsicológicas foram correlacionados com correlação de Spearman. Neste estudo a interpretação dos valores de coeficiente de correlação encontrados foi realizada de acordo com a classificação para os graus de coeficiente de correlação *Pearson* proposta por Dancey & Reidy (2006), conforme a tabela abaixo:

Tabela 3.6 - Classificação 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. Conforme Dancey & Reidy (2006).

A descrição das análises estatísticas realizadas neste estudo, tal como dos resultados encontrados, seguiu as normas de estilo da *American Psychological Association* (2005). Todas as análises de dados foram realizadas com o auxílio do *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*, versão 20.0), considerando um nível de significância de 0,05. Desse modo consideramos significativas as diferenças com valores de $p<0.05$.

4.1 Estudo I: Impacto da história de estresse precoce na caracterização clínica de pacientes depressivos.

4.1.1 Características sociodemográficas e clínicas da amostra geral

A amostra foi composta por 107 indivíduos, sendo 77 pacientes com episódio atual depressivo, em acompanhamento nos serviços de psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, e 30 controles saudáveis provenientes da comunidade. Na tabela 4.1 estão demonstradas as características sociodemográficas da amostra geral.

Tabela 4.1 - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes depressivos e controles saudáveis

Variável		Pacientes Depressivos (n=77)	Controles Saudáveis (n=30)	<i>p</i>
Sexo	Masculino, <i>n</i> (%)	12 (15,6%)	12 (40%)	0,007
	Feminino, <i>n</i> (%)	65 (84,4%)	18 (60%)	
Idade	<i>média</i> (<i>d.p.</i>)	40.9 (10)	34.7 (10,6)	0,01
	<i>mediana</i> (<i>amp.</i>)	43.0 (39,0)	30.0 (33,0)	
Escolaridade (em anos de estudo formal)	<i>média</i> (<i>d.p.</i>)	10.9 (4,5)	14.3 (3,5)	0,004
	<i>mediana</i> (<i>amp.</i>)	11.0 (17,0)	13.5 (13,0)	
IMC	<i>média</i> (<i>d.p.</i>)	30.3 (9,4)	25.7 (4,7)	0,053
	<i>mediana</i> (<i>amp.</i>)	27.1 (36,0)	25.1 (16,6)	
Cor	Branco, <i>n</i> (%)	42 (54,5%)	19 (63,3%)	0,61
	Pardo, <i>n</i> (%)	27 (35,1%)	8 (26,7%)	
	Negro, <i>n</i> (%)	6 (7,8%)	3 (10%)	
	Amarelo, <i>n</i> (%)	2 (2,6%)	0 (0%)	
Estado conjugal	Não possui companheiro, <i>n</i> (%)	43 (55,8%)	22 (73,3%)	0,10
	Possui companheiro, <i>n</i> (%)	34 (44,2%)	8 (26,7%)	

(continua)

(Continuação)

Variável	Pacientes Depressivos (n=77)	Controles Saudáveis (n=30)	p
Crença religiosa	<i>n (%)</i> 65 (84,4%)	25 (83,3%)	1,00
Condição de ocupação ativa	<i>n (%)</i> 11 (14,3%)	30 (100%)	<0,001
Renda Familiar (em salários mínimos)	<i>média (d.p.)</i> 3,5 (3,4) <i>mediana (amp.)</i> 2,5 (18,6)	4,8 (2) 4,4 (8,4)	0,001
Nº de filhos	<i>média (d.p.)</i> 1,8 (1,4) <i>mediana (amp.)</i> 2,0 (5,0)	0,8 (1,3) 0,0 (5,0)	0,005
Idade no nascimento do primeiro filho	<i>média (d.p.)</i> 21,8 (4,9) <i>mediana (amp.)</i> 20,0 (22,0)	23,7 (5,9) 21,0 (17,0)	0,33
Número de Abortos	<i>média (d.p.)</i> 0,4 (0,8) <i>mediana (amp.)</i> 0,0 (4,0)	0 (0) 0,0 (0,0)	0,06
Mulheres em Menopausa	<i>n (%)</i> 18 (28,1%)	13 (13,6%)	0,002
Mulheres em uso de hormônio ACO/TRH	<i>n (%)</i> 14 (23,7%)	6 (33,3%)	0.54
Doenças clínicas	<i>n (%)</i> 53 (69,7%)	10 (33,3%)	<0.001
Tabagismo Atual	<i>n (%)</i> 15 (19,5%)	2 (6,7%)	0.90

Nota: Dados apresentados como média (desvio padrão), mediana (faixa de variação), ou frequência simples (%). IMC: Índice de Massa Corporal. Possuir companheiro equivale a ser casado ou amasiado, enquanto não possuir companheiro corresponde aos participantes solteiros, separados, divorciados ou viúvos. ACO: anticoncepcionais hormonais; TRH: terapia de reposição hormonal.

Na composição da amostra, observou-se predomínio de mulheres em ambos os grupos de pacientes ou controles. Houve diferenças entre esses grupos quanto à distribuição de participantes de cada gênero ($X^2_{(1)} = 7,39$; $p=0,007$), com maior proporção de mulheres entre os pacientes depressivos. Os grupos diferiram significativamente também em relação à idade ($Z=2,55$; $p=0,01$), sendo os pacientes mais velhos, com idade média igual a 40,9 anos (± 10) variando entre 21 a 60 anos, comparados aos controles com idade média igual a 34,7 ($\pm 10,6$), variando entre 21 e 54 anos. Considerando a escolaridade, pacientes e voluntários saudáveis cursaram em média pelo menos ao equivalente em anos do ensino médio no Brasil (correspondente a 11 anos de estudo formal). Apesar disso, foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos ($t_{(51)}=2,99$; $p=0,004$) apontando os participantes do grupo controle em média mais escolarizados que o grupo de pacientes. Encontrou-se uma tendência entre os

grupos quando se avaliou o Índice de Massa Corporal (IMC) ($Z=1,94$; $p=0,053$), os pacientes apresentaram IMC médio de $30,4 \text{ kg/m}^2 (\pm 9,4)$ enquanto os controles, $25,7 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,6)$.

Em relação à cor da pele, houve predomínio da cor branca entre todos os participantes avaliados embora não tenham sido identificadas diferenças entre os grupos (teste exato de X^2 ; $p=0,61$). Considerando o estado conjugal, a maior parte dos participantes não possuía um companheiro, indicando que eram solteiros, separados, divorciados ou viúvos, não havendo diferenças entre os grupos de pacientes e controles ($X^2_{(1)}=2,77$; $p=0,10$). Quanto a possuir uma religião, não houve diferenças significativas entre os grupos ($X^2_{(1)}=0,01$; $p=0,91$), tendo a maioria dos participantes relatado possuir alguma crença religiosa. Com relação a condição ocupacional, observamos que 85,7% dos pacientes estavam inativos, em sua maioria afastados do trabalho devido à doença. Considerando isso, houve diferença significativa quando comparados aos controles ($X^2_{(1)}=67,1$; $p<0,001$), que estavam todos em atividade (100%). Foram encontradas também diferenças entre os grupos com relação à renda familiar ($Z=-3,28$; $p=0,001$), cuja média foi de 3,5 ($\pm 3,4$) salários mínimos entre os pacientes e de 4,8 (± 2) no grupo controle.

Houve diferença entre os grupos com relação ao número de filhos, sendo o número médio maior entre os participantes do grupo de pacientes ($Z=2,82$; $p=0,005$). Entretanto, é preciso considerar que o número médio de filhos tenha sido influenciado pela observação de que 75,3% dos pacientes tinham filhos *versus* 63,3% dos controles que não possuíam filhos ($X^2_{(1)}=13,0$; $p<0,001$). Ao analisarmos a idade dos participantes na ocasião do nascimento do primeiro filho, não encontramos diferença entre os grupos ($Z=-0,99$; $p=0,33$). Considerando o número de abortos nas participantes do sexo feminino, fossem eles provocados ou ocorridos de modo espontâneo, não houve diferença entre o grupo de pacientes e de controles, apenas uma tendência provavelmente provocada porque entre as voluntárias saudáveis a frequência de abortos reportada foi de 0%. ($Z=1,97$; $p=0,06$).

A proporção de mulheres em menopausa foi maior entre as participantes do grupo de pacientes (28,1%) comparado às voluntárias do grupo controle (13,6%) (teste exato de X^2 ; $p=0,002$). Apesar dessa observação, não encontramos diferenças no uso de hormônios sexuais exógenos entre pacientes e voluntárias saudáveis (teste exato de X^2 ; $p=0,54$), seja por uso de anticoncepcionais hormonais ou terapia de reposição hormonal.

Considerando a ocorrência de doenças clínicas não agudas no momento da avaliação, observamos que 70,1% dos pacientes apresentavam algum quadro clínico concomitante ao episódio depressivo, diferenciando-se significativamente do grupo controle (33,3%)

($X^2_{(1)}=12,16$; $p<0,001$). Com relação ao hábito tabagista, não foram encontradas diferenças entre os grupos ($X^2_{(1)}=2,7$; $p=0,9$), com predomínio de não fumantes em ambos os grupos.

4.1.2 Caracterização da amostra de acordo com a história de estresse precoce.

Pacientes e controles foram avaliados quanto à história de estresse precoce através do Questionário sobre Traumas na Infância (CTQ). Consideramos como ponto de corte para a inclusão no grupo Com Estresse Precoce a obtenção de escores equivalentes às classificações *Moderado a Grave* ou *Grave a Extremo* em pelo menos um subtipo de estresse precoce avaliado pelo CTQ. Foram considerados Sem Estresse Precoce os participantes que obtiveram classificações equivalentes a *Não a Mínimo* ou *Leve a Moderado* nos escores do CTQ.

Desse modo, os participantes depressivos foram subdivididos dois grupos: **Depressivos Com Estresse Precoce (EP+)** e **Depressivos Sem Estresse Precoce (EP-)**. Por outro lado, a ocorrência de estresse precoce entre os voluntários saudáveis foi extremamente reduzida. Durante o recrutamento de sujeitos controle para este estudo encontramos um único caso de voluntário saudável com história de estresse precoce. Diante disso, foram incluídos no grupo de controles apenas participantes sem estresse precoce.

A distribuição dos pacientes e controles de acordo com a classificação de gravidade dos subtipos de estresse precoce avaliados neste estudo é descrita na tabela 4.2. Conforme a classificação da literatura, dentre os 77 pacientes avaliados, 72,7% apresentaram história de estresse precoce constituindo, portanto, o grupo EP+. Enquanto isso, 21 pacientes (27,3%) foram considerados *Depressivos Sem Estresse Precoce* (EP-). Sendo assim, observamos que a maioria dos pacientes avaliados apresentou escores classificáveis como *Moderado a Grave* ou *Grave a Extremo* em ao menos um subtipo de estresse precoce avaliado pelo CTQ. Cabe ressaltar, no entanto, que houve um número expressivo de pacientes que sofreram maus tratos, ainda que em um grau classificado como *Leve a Moderado*, que foram considerados Sem Estresse Precoce (EP) de acordo com critérios já estabelecidos na literatura da área.

Tabela 4.2 - Distribuição da gravidade de estresse precoce entre pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis de acordo com os subtipos avaliados pelo CTQ.

Subtipo	Gravidade	Pacientes depressivos (n=77)		Controles (n=30)
		Com Estresse	Sem Estresse	
		Precoce (EP+: n=56)	Precoce (EP-: n=21)	
Abuso Emocional	Não a Mínimo, n (%)	4 (7,1%)	11 (52,4%)	29 (96,7%)
	Baixo a Moderado, n (%)	6 (10,7%)	10 (47,6%)	1 (3,3%)
	Moderado a Grave, n (%)	11 (19,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grave a Extremo, n (%)	35 (62,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Abuso Físico	Não a Mínimo, n (%)	13 (23,2%)	19 (90,5)	28 (93,3%)
	Baixo a Moderado, n (%)	10 (17,9%)	2 (9,5)	2 (6,7%)
	Moderado a Grave, n (%)	3 (5,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grave a Extremo, n (%)	30 (53,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Abuso Sexual	Não a Mínimo, n (%)	25 (44,6%)	19 (90,5)	30 (100%)
	Baixo a Moderado, n (%)	4 (7,1%)	2 (9,5)	0 (0%)
	Moderado a Grave, n (%)	9 (16,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grave a Extremo, n (%)	18 (32,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Negligência Emocional	Não a Mínimo, n (%)	3 (5,4%)	16 (76,2%)	25 (83,3%)
	Baixo a Moderado, n (%)	7 (12,5%)	5 (23,8%)	5 (16,7%)
	Moderado a Grave, n (%)	12 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grave a Extremo, n (%)	34 (60,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Negligência Física	Não a Mínimo, n (%)	15 (26,8%)	17 (81%)	28 (93,3%)
	Baixo a Moderado, n (%)	6 (10,7%)	4 (19%)	2 (6,7%)
	Moderado a Grave, n (%)	14 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
	Grave a Extremo, n (%)	21 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)

Nota: Dados apresentados como frequência simples (%). Depressivos com Estresse Precoce: refere-se aos pacientes que obtiveram escores classificados como *Moderado a Grave* ou *Grave a Extremo* nos subtipos avaliados pelo CTQ. Depressivos sem Estresse Precoce: refere-se aos pacientes que obtiveram escores classificados como *Não a Mínimo* ou *Leve a Moderado* no mesmo questionário.

A análise quantitativa da história de estresse precoce a partir do escore total do CTQ revelou diferenças significativas entre os três grupos da amostra avaliada ($X^2_{(2)}=80,2$; $p<0,001$). O grupo de pacientes Depressivos Com Estresse Precoce apresentou escores mais

elevados comparados aos pacientes Depressivos Sem Estresse Precoce ($p<0,001$) e aos controles ($p<0,001$). No entanto, não observamos diferenças entre os Depressivos Sem Estresse Precoce e controles ($p=0,67$), conforme demonstrado na tabela 6.8.

Tabela 4.3 - Escores obtidos no Questionário de Traumas na Infância - CTQ

Escore no Questionário de Traumas na Infância - CTQ		Pacientes Depressivos (n=77)		Controles Saudáveis (n=30)		p
		Com Estresse Precoce (EP+: n=56)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=21)			
CTQ total	<i>média (d.p.)</i>	70,1 (19,1) ***###	33,3 (5,1)	29,9 (4,7)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	67,0 (79,0)	33,0 (17)	29,5 (22)		
Abuso Emocional	<i>média (d.p.)</i>	17,1 (5,1) ***###	8,5 (2,6)	6,6 (1,6)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	18,0 (19,0)	8,0 (7,0)	6,0 (6,0)		
Abuso Físico	<i>média (d.p.)</i>	13,0 (6,1) ***###	5,5 (1,1)	5,8 (1,1)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	13,5 (20,0)	5,0 (4,0)	5,0 (4,0)		
Abuso Sexual	<i>média (d.p.)</i>	10,5 (6,7) ***###	5,1 (0,3)	5,0 (0,0)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	7,5 (20,0)	5,0 (1,0)	5,0 (0,0)		
Negligência Emocional	<i>média (d.p.)</i>	17,4 (4,7) ***###	8,0 (2,9)	7,0 (2,6)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	17,5 (18,0)	7,0 (9,0)	6,0 (9,0)		
Negligência Física	<i>média (d.p.)</i>	11,8 (5,0) ***###	6,1 (1,5)	5,5 (1,1)		<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	11,5 (18,0)	5,0 (4,0)	5,0 (4,0)		

Nota: Média ($\pm$ d.p.). Teste Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de acordo com Dunn (1964) e correção de Bonferroni. CTQ: Questionário de Traumas na Infância. *** $p<0,001$ entre pacientes EP+ versus EP-; ### $p<0,001$ entre pacientes EP+ versus Controles.

Considerando os subtipos de Estresse Precoce, também encontramos diferenças significativas entre os grupos quanto ao Abuso Emocional ($X^2_{(2)}= 65,8$; $p<0,001$), Abuso Físico ($X^2_{(2)}= 50,4$; $p<0,001$), Abuso Sexual ($X^2_{(2)}= 37,5$; $p<0,001$), Negligência Emocional ($X^2_{(2)}= 69,0$; $p<0,001$) e Negligência Física ($X^2_{(2)}= 52,1$; $p<0,001$). Conforme demonstrado pelo pós-teste de Tukey, o grupo Depressivos Com Estresse Precoce apresentou diferenças significativas nos escores de todos os subtipos de Estresse Precoce quando comparado tanto aos controles quanto ao grupo EP- ($p<0,001$, para todos os subtipos de estresse precoce). Por outro lado, não foram encontradas diferenças entre pacientes Depressivos Sem Estresse Precoce e controles nos subtipos de maus tratos avaliados pelo CTQ.

Na análise qualitativa dos subtipos de estresse precoce experienciados pelos pacientes do grupo EP+, notamos que houve predomínio de relatos de Negligência Emocional (82,1%) e Abuso Emocional (82,1%). Mais da metade desses pacientes sofreu Negligência Física (62,5%) ou Abuso Físico (58,9 %). Finalmente, o Abuso Sexual foi relatado por 48,2% dos pacientes, sendo que quase 32,1% deles relataram gravidade para esse subtipo de mau trato equivalente a grave até extrema.

Figura 4.1 - Distribuição dos subtipos de estresse precoce avaliados entre os pacientes do grupo EP+. Estão representados o número de indivíduos em relação ao “n” total do grupo EP+ que apresentaram escores equivalentes à classificação “Moderado a Grave” e “Grave a Extremo” em cada um dos subtipos de estresse precoce avaliados pelo Questionário de Traumas na Infância – CTQ.

Considerando a quantidade de subtipos de estresse precoce para um mesmo paciente, observamos que dois terços deles sofreram pelo menos 3 subtipos de estresse precoce concomitantemente durante o desenvolvimento (66,1%). A distribuição da quantidade de subtipos de estresse precoce classificados como *Moderado a Grave* ou *Grave a Extremo* no CTQ para um mesmo paciente depressivo EP+ é apresentada na figura 6.4.

Figura 4.2 - Quantidade de subtipos de estresse precoce em um mesmo paciente pertencente ao grupo EP+. n=56 (100%). Dados apresentados como frequência simples (%).

4.1.3 Efeito do estresse precoce na gravidade clínica de pacientes depressivos

Não observamos evidências de que os grupos de pacientes EP+ e EP- se diferenciasssem quanto à maior parte das características sociodemográficas. Os dois grupos foram constituídos predominantemente por mulheres, sendo que a idade média nos dois grupos foi maior que 40 anos, escolaridade média de pelo menos 10 anos de estudo formal, e IMC maior que 30. Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição de gênero (teste exato de X^2 ; $p=0,1$), na média de idade ($Z = -0,31$; $p=0,75$), na escolaridade ($t_{(42)}=1,78$; $p=0,08$), no IMC médio ($Z=0,88$; $p=0,38$).

A maioria dos pacientes, independente da história de estresse precoce, possuía uma crença religiosa, renda familiar média de pelo menos 3 salários mínimos e estavam inativos no trabalho. Não foram encontradas diferenças entre os grupos EP+ e EP- nessas variáveis (crença religiosa: teste exato de X^2 ; $p=0,49$; renda familiar: $Z=-0,23$; $p=0,83$; condição ocupacional ativa: teste exato de X^2 ; $p=0,72$). Não observamos diferenças entre os grupos no estado civil ($X^2_{(1)}=1,37$; $p=0,24$), no número de filhos ($Z=0,44$; $p=0,66$), na idade do participante no nascimento do primeiro filho ($t_{(37)}=1,65$; $p=0,10$), no número de abortos ($Z=-$

0,76; $p=0,45$), e na proporção de mulheres em menopausa ($X^2_{(1)}=0,16$; $p=0,69$) e em uso de anticoncepcionais hormonais ou terapia de reposição hormonal (teste exato de X^2 ; $p=0,74$).

Apesar da grande semelhança entre os grupos, encontramos uma diferença na distribuição de participantes de acordo com a cor da pele (teste exato de X^2 ; $p=0,02$). Enquanto no grupo EP- houve predomínio de participantes que se declararam da cor branca (81%), no grupo EP+ encontramos uma distribuição mais homogênea de participantes brancos (42,9%) e pardos (42,9), além de incluir também negros (10,7%) e amarelos (3,6). As características sociodemográficas dos pacientes dos grupos de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce (EP+ e EP-, respectivamente) estão detalhadas na tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Características sociodemográficas de pacientes depressivos divididos de acordo com a história de estresse precoce

		Pacientes Depressivos (n=77)		<i>p</i>
Variável		Com Estresse	Sem Estresse	
		Precoce	Precoce	
		(EP+: n=56)	(EP-: n=21)	
Sexo	Masculino, <i>n</i> (%)	11 (19,6%)	1 (4,8)	0,16
	Feminino, <i>n</i> (%)	45 (80,4%)	20 (95,2%)	
Idade	<i>média (d.p.)</i>	40,8 (10,0)	41,5 (10,5)	0,75
	<i>mediana (amp.)</i>	43,5 (37,0)	43,0 (37,0)	
Escolaridade (em anos de estudo formal)	<i>média (d.p.)</i>	10,3 (4,5)	13,0 (4,0)	0,08
	<i>mediana (amp.)</i>	11,0 (17,0)	15,0 (12,0)	
IMC	<i>média (d.p.)</i>	30,5 (8,6)	29,6 (11,4)	0,38
	<i>mediana (amp.)</i>	28,2 (36,0)	25,2 (34,2)	
Cor	Branco, <i>n</i> (%)	24 (42,9%)	17 (81%)	0,02
	Pardo, <i>n</i> (%)	24 (42,9%)	4 (19%)	
	Negro, <i>n</i> (%)	6 (10,7%)	0 (0%)	
	Amarelo, <i>n</i> (%)	2 (3,6%)	0 (0%)	
Estado conjugal	Possui			0,24
	Companheiro(a), <i>n</i> (%)	29 (51,8%)	14 (66,7%)	
	Não possui			
	Companheiro(a), <i>n</i> (%)	27 (48,2%)	7 (33,3%)	

(Continua)

(Continuação)

		Pacientes Depressivos (n=77)		p
Variável		Com Estresse	Sem Estresse	
		Precoce	Precoce	
		(EP+: n=56)	(EP-: n=21)	
Crença religiosa	<i>n (%)</i>	46 (82,1%)	19 (90,5%)	0,49
Condição de ocupação ativa	<i>n (%)</i>	7 (12,5%)	4 (19%)	0,72
Renda Familiar (em	<i>média (d.p.)</i>	3,7 (3,9)	3.0 (1,5)	0,83
salários mínimos)	<i>mediana (amp.)</i>	2,5 (18,6)	2.9 (4,1)	
Número de filhos	<i>média (d.p.)</i>	1,8 (1,4)	1.7 (1,4)	0,66
	<i>mediana (amp.)</i>	2,0 (5,0)	1.5 (5,0)	
Idade no nascimento	<i>média (d.p.)</i>	21,1 (4,8)	24.1 (5,1)	0,10
do primeiro filho	<i>mediana (amp.)</i>	20,0 (22,0)	24.0 (13,0)	
Número de	<i>média (d.p.)</i>	0,4 (0,8)	0.5 (0,8)	0,45
Abortos	<i>mediana (amp.)</i>	0,0 (4,0)	0.0 (2,0)	
Mulheres em Menopausa	<i>n (%)</i>	12 (26,7%)	6 (31,6%)	0,69
Mulheres em uso de	<i>n (%)</i>	9 (22%)	5 (27,8%)	0,74
hormônio ACO/TRH				

Nota: Dados apresentados como média ($\pm$ d.p.) ou frequência simples (%). IMC: Índice de Massa Corporal. Possuir companheiro equivale a ser casado ou amasiado, enquanto não possuir companheiro corresponde aos participantes solteiros, separados, divorciados ou viúvos. ¹ n= 33 pacientes EP+ e n=11 pacientes EP-. ² n= 41 pacientes EP+ e n=18 pacientes EP-.

4.1.4 Influencia da história de estresse precoce na caracterização do diagnóstico depressivo e comorbidades psiquiátricas.

Todos os participantes incluídos no grupo de pacientes tiveram o diagnóstico de episódio depressivo maior confirmado de acordo com os critérios do DSM 5 (APA, 2013), conforme descrito na seção 3.4.3. A investigação mais aprofundada do diagnóstico psiquiátrico através da avaliação com a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI Plus) apontou que os pacientes apresentaram quadros de Transtorno Depressivo Maior ou Transtorno Bipolar como diagnóstico principal. Observamos que ambos os diagnósticos

apresentaram distribuição equivalente entre os grupos de pacientes independente da história de estresse precoce ($X^2_{(1)}=1,40$; $p=0,24$).

Em relação ao subtipo de depressão no episódio depressivo atual, encontramos predomínio do subtipo melancólico tanto no grupo EP+ (71%) quanto no grupo EP- (57,1%), não havendo diferença quando os grupos foram comparados entre si (teste exato de X^2 ; $p=0,59$). A ocorrência de sintomas psicóticos foi predominante entre os pacientes do grupo EP+ (65%) assim como entre os pacientes EP- (60%). Sendo assim, não encontramos diferenças na comparação dos grupos (teste exato de X^2 ; $p=1,00$).

Considerando a existência de transtornos psiquiátricos comórbidos ao quadro depressivo, grande maioria dos pacientes EP+ (96%) e EP- (87,5%) apresentou pelo menos duas doenças psiquiátricas comórbidas (teste exato de X^2 ; $p=0,45$). Em média esses pacientes apresentaram três transtornos psiquiátricos além do quadro depressivo. Quando comparamos os grupos EP+ e EP-entre si, não encontramos evidências de diferenças estatísticas no número de transtornos comórbidos ($t_{(36)}=0,25$; $p=0,80$).

A análise mais detalhada das comorbidades psiquiátricas a partir da avaliação com a MINI Plus apontou que a história de estresse não influenciou diferencialmente a ocorrência de outras doenças mentais concomitantes à depressão. Apesar não termos encontrado diferenças estatísticas entre os grupos, encontramos uma grande prevalência de transtornos de ansiedade entre pacientes EP+ (74,3%) assim como entre pacientes EP- (87,5%), $X^2_{(1)}=0,26$; $p=0,61$. Os transtornos relacionados a substâncias foram os segundo mais prevalentes uma vez que 45,7% dos pacientes EP+ e metade dos EP- apresentaram transtornos que incluíam abuso e dependência de substâncias e/ou álcool ($X^2_{(1)}=1,36$; $p=0,24$). Os pacientes apresentaram também outros transtornos depressivos, como o transtorno disfórico menstrual, prevalente entre 17,1% dos pacientes EP+ e em 25% dos pacientes EP- ($X^2_{(1)}=0,26$; $p=0,61$). Ainda que sem diferenças estatisticamente significantes, encontramos maior prevalência entre os pacientes EP+ de transtorno obsessivo compulsivo e transtornos relacionados ($X^2_{(1)}=1,29$; $p=0,25$), transtornos relacionados a sintomas somáticos ($X^2_{(1)}=0,42$; $p=0,52$), transtornos alimentares ($X^2_{(1)}=0,23$; $p=0,63$), e transtornos de personalidade ($X^2_{(1)}=1,59$ $p=0,21$) comparados aos pacientes EP-.

Na avaliação clínica, notamos que a história de estresse no início da vida influenciou a ocorrência mais precoce dos quadros depressivos de acordo com os auto relatos dos pacientes avaliados. Em média, os pacientes EP+ relataram início dos sintomas aos 23,1 anos ($\pm 8,8$) contrastando com os pacientes EP- que apontaram o início da depressão em média aos 30,4 anos ($\pm 12,9$) ($t_{(42)}=2,19$; $p=0,03$). Por consequência, os participantes do grupo EP+

apresentaram número maior de anos vividos com o diagnóstico de depressão comparado aos pacientes EP- ($t_{(42)}=-2,44$; $p=0,02$).

Nas demais variáveis analisadas, não encontramos diferenças entre os pacientes dos grupos EP+ e EP-. A maior parte dos pacientes possuía doença clínica comórbida ($X^2_{(1)}=0,48$; $p=0,48$), em número médio de uma doença clínica por paciente ($t_{(42)}=0,5$; $p=0,5$), já haviam tentado suicídio ($X^2_{(1)}=0,25$; $p=0,87$), sem diferença no número de tentativas ($Z=-1,3$; $p=0,18$). Quase a totalidade de pacientes já realizava tratamento antes do recrutamento para o estudo (teste exato de X^2 ; $p=0,67$), independentemente do histórico de internação prévia ($X^2_{(1)}=1,15$; $p=0,28$). Além disso, mais de dois terços dos pacientes possuía história familiar de doença psiquiátrica ($X^2_{(1)}=0,24$; $p=0,63$). A caracterização do diagnóstico psiquiátrico e as características clínicas dos pacientes avaliados neste estudo estão apresentadas na tabela 4.5.

Tabela 4.5 - Características clínicas de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce

Variável		Pacientes Depressivos (n=77)		p
		Com Estresse Precoce (EP+: n=56)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=21)	
Diagnóstico	TDM, n (%)	18 (48,6%)	10 (66,7%)	0,24
Principal ^a	TB, n (%)	19 (51,4%)	5 (33,3%)	
Depressão de subtipo melancólico ^b	n (%)	22 (71%)	4 (57,1%)	0,59
Sintomas psicóticos ^c	n (%)	11 (65%)	3 (60%)	1
Nº de Comorbidades psiquiátricas ^d	média (d.p.)	3,1 (1,9)	3,2 (1,6)	0,80
	mediana (amp.)	3 (6)	3 (4)	

(continua)

(Continuação)

		Pacientes Depressivos (n=77)		p
Variável		Com Estresse	Sem Estresse	
		Precoce	Precoce	
		(EP+: n=56)	(EP-: n=21)	
Transtornos de ansiedade	<i>n (%)</i>	6 (17,1%)	2 (25%)	0,61
Transtorno disfórico pré-menstrual	<i>n (%)</i>	26 (74,3%)	7 (87,5%)	0,42
Transtornos relacionados a trauma e estresse	<i>n (%)</i>	1 (2,9%)	1 (12,5%)	0,08
TOC e transtornos relacionados	<i>n (%)</i>	5 (14,3%)	0 (0%)	0,25
Transtornos relacionados a sintomas somáticos	<i>n (%)</i>	8 (22,9%)	1 (12,5%)	0,52
Transtornos alimentares	<i>n (%)</i>	1 (2,9%)	0 (0%)	0,63
Transtornos relacionados a substâncias	<i>n (%)</i>	16 (45,7%)	4 (50%)	0,83
Transtornos de personalidade	<i>n (%)</i>	6 (17,1%)	0 (0%)	0,21
Idade no início da doença	<i>média (d.p.)</i>	23,1 (8,8)	30,4 (12,9)	0,03
	<i>mediana (amp.)</i>	23,5 (37,0)	30,5 (49,0)	
Duração da doença (<i>em anos</i>)	<i>média (d.p.)</i>	18,2 (10,9)	10,2 (8,2)	0,02
	<i>mediana (amp.)</i>	15,5 (40,0)	7,5 (29,0)	
Comorbidades Clínicas	<i>n (%)</i>	38 (67,9%)	16 (76,2%)	0,48
Tentativa de Suicídio	<i>n (%)</i>	41 (73,2%)	15 (71,4%)	0,87
Número de tentativas de Suicídio	<i>média (d.p.)</i>	1,8 (1,6)	2,9 (3,0)	0,18
	<i>mediana (amp.)</i>	1,5 (7,0)	3,0 (10,0)	
Tratamento Prévio	<i>n (%)</i>	51 (91,1%)	20 (95,2%)	0,67
Internação Prévia	<i>n (%)</i>	27 (48,2%)	13 (61,9%)	0,3
História Familiar de Doença Psiquiátrica	<i>n (%)</i>	43 (76,8%)	15 (71,4%)	0,63

Nota: Dados apresentados como média ($\pm$ d.p.) ou frequência simples (%). TDM: Transtorno Depressivo Maior; TB: Transtorno Bipolar ^a n=37 pacientes EP+; n=15 pacientes EP- com diagnóstico confirmado pela MINI Plus. ^b n=32 pacientes EP+; n=7 pacientes EP- com subtipo depressivo confirmado pela MINI Plus e ADDS. ^c n=15 pacientes EP+; n=5 pacientes EP- com apresentação psicótica confirmada pela MINI Plus. ^d n=35 pacientes EP+; n=8 pacientes EP- com comorbidades confirmadas pela MINI Plus

Cabe ressaltar que todos os pacientes que compõem a amostra dessa pesquisa estavam em tratamento dos sintomas de depressão no momento das avaliações, por consequência todos faziam uso de medicação psiquiátrica. Por questões éticas o tratamento medicamentoso não foi interrompido. Entretanto, sabe-se que as substâncias prescritas podem provocar alterações no desempenho cognitivo e no funcionamento do eixo HPA. Sendo assim, o uso de medicações pelos pacientes foi cuidadosamente registrado, assim como o hábito do uso de outras substâncias com caráter psicoativo, os quais são apresentados na tabela 4.6.

Tabela 4.6 - Uso de medicações e substâncias por pacientes com ou sem estresse precoce

Variável		Pacientes depressivos (n=77)		p
		Com Estresse Precoce (EP+: n=56)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=21)	
Antidepressivos	n (%)	52 (92,9%)	19 (90,5%)	1,00
ISRS,	n (%)	37 (66,1)	13 (61,9)	0,73
Tricíclicos,	n (%)	12 (21,4)	7 (33)	0,37
Estabilizadores do Humor ou Anticonvulsivantes	n (%)	20 (35,7%)	13 (61,9%)	0,04
Antipsicóticos	n (%)	28 (50,0%)	14 (66,7%)	0,2
Benzodiazepínicos	n (%)	35 (62,5%)	10 (47,6%)	0,24
Tabagismo atual	n (%)	10 (17,9%)	5 (23,8%)	0,75
Abuso de Substâncias Passado	n (%)	7 (16,7%)	1 (6,2%)	0,42
Abuso de Álcool no Passado	n (%)	10 (22,7%)	1 (6,7%)	0,26

Nota: ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.

Entre os participantes dos grupos EP+ e EP- observamos predomínio de não fumantes (teste exato de X^2 ; $p=0,75$), pessoas sem histórico de abuso de substâncias (teste exato de X^2 ; $p=0,42$) e álcool (teste exato de X^2 ; $p=0,26$). Considerando o uso de medicações, houve diferenças entre os grupos, quanto ao uso de estabilizadores do humor ou anticonvulsivantes, mais comum entre os pacientes EP- (61,9%; $X^2_{(1)}=4,28$; $p=0,04$). Por outro lado, o uso de antidepressivos em geral (teste exato de X^2 ; $p=1,00$), assim como antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina ($X^2_{(1)}=0,12$; $p=0,73$) e tricíclicos ($X^2_{(1)}=1,16$; $p=0,37$) não diferiram entre os pacientes depressivos EP+ e EP-. O uso de medicamentos

antipsicóticos ($X^2_{(1)}=1,71$; $p=0,20$) e benzodiazepínicos ($X^2_{(1)}=1,39$; $p=0,24$) também esteve distribuído de maneira semelhante entre os pacientes depressivos EP+ e EP-.

4.1.5 Avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica entre os grupos

Foram encontradas diferenças na comparação entre os grupos de pacientes EP+ e EP- com o grupo de controles saudáveis em todas as escalas de avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica (GRID-HAMD₂₁: $X^2(2)=64,3$; $p<0,001$; BDI: $X^2(2)=64,6$; $p<0,001$; BAI: $X^2(2)=64,2$; $p<0,001$; BHS: $X^2(2)=60,1$; $p<0,001$; BSI: $X^2(2)=54,4$; $p<0,001$; BIS-11: $F_{(104,2)}=39,8$; $p<0,001$). Em todas as escalas utilizadas para a avaliação, o grupo de controles saudáveis apresentou menores escores comparado tanto ao grupo de pacientes EP+ quanto ao grupo EP-. Contudo, quando os grupos de pacientes depressivos EP+ e EP- foram comparados entre si, não foram observadas diferenças na gravidade de sintomas depressivos (GRID-HAMD₂₁: $p=1,00$; BDI: $p=1,00$), de ansiedade ($p=1,00$), desesperança ($p=1,00$), ideação suicida ($p=0,84$) e impulsividade ($p=0,09$). A figura 4.3 e a tabela 4.7 descrevem as avaliações psicométricas dos grupos de comparação.

Figura 4.3 – Efeito do estresse precoce na gravidade da sintomatologia psiquiátrica em pacientes depressivos e controles saudáveis. Nota: GRID-HAMD₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton com 21 itens; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; BHS: Escala de Desesperança de Beck; BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck; BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt. *** $p<0,001$.

Tabela 4.7 - Comparação da sintomatologia psiquiátrica entre pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles.

		Pacientes depressivos (n=77)				Controles saudáveis (n=30)	<i>p</i> (comparação dos 3 grupos)	<i>p</i> (EP+ vs. EP-)
		Com Estresse Precoce (EP+: n=56)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=21)				
GRID-	<i>média (d.p.)</i>	27,4	(6,3) ^{###}	27,4	(5,8) ⁺⁺⁺	1,9 (1,4)	<0,001	1,00
HAMD ₂₁ ^a	<i>mediana (amp.)</i>	27,0	(29,0)	26,0	(19,0)	2,0 (5,0)		
BDI ^a	<i>média (d.p.)</i>	42,5	(11,1) ^{###}	39,3	(11) ⁺⁺⁺	1,9 (1,9)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	43,0	(44,0)	43,0	(31,0)	2,0 (6,0)		
BAI ^a	<i>média (d.p.)</i>	31,6	(12,8) ^{###}	34,1	(9,6) ⁺⁺⁺	2,4 (2,0)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	31,5	(55,0)	34,0	(44,0)	2,0 (7,0)		
BHS ^a	<i>média (d.p.)</i>	13,2	(4,7) ^{###}	12	(5,6) ⁺⁺⁺	1,5 (1,1)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	14,5	(18,0)	12,0	(18,0)	1,0 (5,0)		
BSI ^a	<i>média (d.p.)</i>	16,4	(9) ^{###}	13,4	(11,4) ⁺⁺⁺	0 (0,2)	<0,001	0,84
	<i>mediana (amp.)</i>	16,3	(36,0)	16,0	(30,0)	0,0 (1,0)		
BIS-11 ^b	<i>média (d.p.)</i>	77	(9,1) ^{###}	71,8	(12,1) ⁺⁺⁺	57,5 (8,9)	<0,001	0,09
	<i>mediana (amp.)</i>	76,0	(42,0)	72,0	(44,0)	57,8 (39,0)		

Nota: GRID-HAMD₂₁: Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton com 21 itens; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; BHS: Escala de Desesperança de Beck; BSI: Escala de Ideação Suicida de Beck; BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt. ^aTeste Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de acordo com Dunn e correção de Bonferroni. ^bANOVA seguido de pós-teste de Tukey. ^{###}p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles saudáveis; ⁺⁺⁺p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles saudáveis.

Foram observadas diferenças na comparação simultânea dos grupos de pacientes depressivos EP+ e EP- com o grupo controle em todas as escalas de avaliação da gravidade de sintomatologia psiquiátrica (GRID-HAMD₂₁: $X^2_{(2)}=64,3$; $p<0,001$; BDI: $X^2_{(2)}=64,6$; $p<0,001$; BAI: $X^2_{(2)}=64,2$; $p<0,001$; BHS: $X^2_{(2)}=60,1$; $p<0,001$; BSI: $X^2_{(2)}=54,4$; $p<0,001$; Bis-11: $F_{(2,104)}=39,8$; $p<0,001$). No entanto, não encontramos evidências de diferenças na gravidade de sintomas nos contrastes entre os grupos EP+ e EP-. Sendo assim, os participantes dos grupos EP+ e EP- apresentaram escores médios semelhantes nas escalas utilizadas para avaliação da gravidade de sintomas depressivos (GRID-HAMD₂₁: $p=1,00$; BDI: $p=1,00$), de ansiedade ($p=1,00$), de desesperança ($p=1,00$), ideação suicida ($p=0,84$) ou impulsividade ($p=0,09$).

4.2 Estudo II: Avaliação do desempenho neuropsicológico na depressão e a influência da história de estresse precoce.

A avaliação neuropsicológica (ANP) foi realizada em 62 participantes, sendo 42 pacientes depressivos e 20 controles saudáveis pareados por sexo e idade. A fim de se alcançar pareamento da escolaridade entre os grupos avaliados, sete pacientes depressivos do grupo EP+ que apresentaram escolaridade inferior a cinco anos de estudo foram excluídos das análises. Considerando isso, apresentamos os dados referentes a avaliação neuropsicológica de 55 participantes. Os resultados dos testes neuropsicológicos utilizados foram agrupados em quatro domínios gerais de acordo com a função cognitiva avaliada (conforme Strauss, 2006 e Lezak, 2004).

4.2.1 Características sociodemográficas e clínicas da amostra de sujeitos que realizaram a avaliação neuropsicológica

Na comparação entre os três grupos de participantes que realizaram a avaliação neuropsicológica, não observamos diferenças entre controles e pacientes EP+ e EP- quanto ao sexo (teste exato de X^2 ; $p=0,05$), idade ($X^2_{(2)}=0,55$; $p=0,76$), escolaridade ($F_{(52,2)}=2,47$; $p=0,09$) e IMC ($X^2_{(2)}=3,16$; $p=0,20$). Entretanto, houve uma diferença quanto a renda familiar ($X^2_{(2)}=8,68$; $p=0,01$), tendo os participantes do grupo EP- apresentado renda inferior em comparação ao grupo de controles saudáveis ($p=0,03$).

Considerando-se o escore total obtido no CTQ, observamos diferença entre os três grupos ($X^2_{(2)}=40,0$; $p<0,001$), dado que os pacientes depressivos EP+ apresentaram valores em média superiores em comparação ao grupo controle ($p<0,001$) e depressivos EP- ($p<0,001$).

Na avaliação da gravidade da sintomatologia psiquiátrica, os grupos de pacientes EP+ e EP- não apresentaram diferença entre si em relação à gravidade de sintomas de depressão (GRID-HAMD₂₁: $p=0,97$; BDI: $p=0,15$), ansiedade (BAI: $p=0,97$), desesperança (BHS: $p=0,44$) e ideação suicida (BSI: $p=0,44$). No entanto, os pacientes EP+ apresentaram maior gravidade de Impulsividade comparado aos pacientes EP- ($p=0,01$), conforme avaliado pela BIS-11. Por sua vez, o grupo de voluntários saudáveis apresentou significativamente menores

escores em todas as escalas de avaliação da gravidade de sintomatologia psiquiátrica quando comparado aos dois grupos de pacientes EP+ (GRID-HAMD₂₁: $p<0,001$; BDI: $p<0,001$; BAI: $p<0,001$; BHS: $p<0,001$; BSI: $p<0,001$; BIS-11: $p<0,001$) e EP- (GRID-HAMD₂₁: $p<0,001$; BDI: $p<0,001$; BAI: $p<0,001$; BHS: $p<0,001$; BSI: $p<0,001$; BIS-11: $p=0,004$).

Ao considerarmos o diagnóstico psiquiátrico principal entre os grupos de pacientes, observamos maior prevalência de quadros de Transtorno Depressivo Maior entre os pacientes EP- (63,6%) e de Transtorno Bipolar nos pacientes EP+ (60,9%), embora não houvesse diferença estatística na comparação destes grupos ($X^2=1,79$; $p=0,18$). Também não foram encontradas diferenças na quantidade de anos vividos com o diagnóstico da doença psiquiátrica entre os grupos EP+ e EP- ($t=-1,23$; $p=0,23$). A análise do uso de medicamentos pelos pacientes que participaram da ANP revelou que pelo menos 80% dos pacientes em ambos os grupos EP+ e EP- estavam em uso de antidepressivos (teste exato de X^2 ; $p=1,00$). Além disso, cerca de metade deles usavam estabilizadores do humor ou anticonvulsivantes ($X^2=0,96$; $p=0,33$) e antipsicóticos (teste exato de X^2 ; $p=1,00$) no momento das avaliações, sem diferença estatística entre os grupos. O número de pacientes em uso de benzodiazepínicos foi maior no grupo EP+ (67%) comparado aos pacientes do grupo EP- (36,4%), sem diferenças estatísticas entre os grupos (teste exato de X^2 ; $p=0,14$). O detalhamento das características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos que participaram da avaliação neuropsicológica é apresentado a seguir na tabela 4.8.

Tabela 4.8 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra que realizou a avaliação neuropsicológica

Variável		Pacientes depressivos (n=77)		Controles (n=20)	p
		Com Estresse Precoce (EP+: n=24)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)		
Sexo	Masculino	4 (16,7%)	0 (0%)	7 (35%)	0,06
	Feminino	20 (83,3%)	11 (100%)	13 (65%)	
Idade	média (d.p.)	37,5 (10,7)	40,1 (11,2)	37,3 (11,6)	0,76
	mediana (amp.)	37,5 (36,0)	40,0 (32,0)	36,0 (33,0)	
Escolaridade	média (d.p.)	11,8 (3,7)	13 (4)	14,3 (3,5)	0,09
	mediana (amp.)	11,5 (14,0)	15,0 (12,0)	13,5 (13,0)	
IMC	média (d.p.)	30,6 (9,3)	33,3 (13,1)	25,2 (4,3)	0,2
	mediana (amp.)	27,7 (32,0)	26,9 (34,2)	24,9 (13,9)	

(continua)

(Continuação)

		Pacientes depressivos (n=77)		Controles (n=20)	p
Variável		Com Estresse Precoce (EP+: n=24)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)		
Renda Familiar	<i>média (d.p.)</i>	4,4 (4,6)	2,6 (1,4)	4,8 (2,0)	0,01
	<i>mediana (amp.)</i>	2,8 (18,1)	1,9 (4,1)	4,4 (8,4)	
CTQ	<i>média (d.p.)</i>	68,6 (21,6) ***###	31,7 (4,1)	30 (3,8)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	64,5 (79,0)	31,0 (17,0)	30,0 (12)	
GRID-HAMD ₂₁	<i>média (d.p.)</i>	28,3 (7,3) ###	27,8 (5,5) +++	2,1 (1,3)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	27,0 (29,0)	26,0 (18,0)	2,5 (4,0)	
BDI	<i>média (d.p.)</i>	44,2 (8,4) ###	38,7 (12,7) +++	1,9 (1,9)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	45,0 (32,0)	42,0 (31,0)	1,5 (6,0)	
BAI	<i>média (d.p.)</i>	33,9 (13,3) ###	34,7 (6) +++	2 (1,9)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	33,0 (47,0)	32,0 (17,0)	1,0 (6,0)	
BHS	<i>média (d.p.)</i>	13,1 (4,3) ###	11,4 (1,8) +++	1,5 (0,9)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	14,0 (16,0)	12,0 (18,0)	1,0 (3,0)	
BSI	<i>média (d.p.)</i>	17,05 (9,8) ###	13,3 (11,2) +++	0 (0)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	16,2 (35,0)	17,0 (28,0)	0,0 (0,0)	
Bis-11	<i>média (d.p.)</i>	79,2 (10,2) ###	69,1 (10,2) ++	56,9 (8,3)	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	77,0 (39,0)	69,0 (35,0)	56,8 (32,0)	
Diagnóstico Principal	TDM	9 (39,1%)	7 (63,6%)	-	0,18
	TB	14 (60,9%)	4 (36,4%)	-	
Anos vividos com a doença	<i>média (d.p.)</i>	15,4 (10,1)	10,8 (8,3)	-	0,23
	<i>mediana (amp.)</i>	13,0 (34,0)	7,5 (26,0)	-	
Sintomas psicóticos ^c	n (%)	5 (56%)	2 (50%)	-	1,00
Tentativa de Suicídio	n (%)	16 (66,7%)	7 (63,6%)	-	1,00
Antidepressivos	n (%)	21 (87,5%)	9 (81,8%)	-	1,00
Estabilizadores do Humor e Anti-convulsivantes	n (%)	11 (45,8%)	7 (63,6%)	-	0,33
Antipsicóticos	n (%)	14 (58,30%)	7 (63,6%)	-	1,00
Benzodiazepínicos	n (%)	16 (67%)	4 (36,4%)	-	0,14

Nota: TDM: Transtorno Depressivo Maior; TB: Transtorno Bipolar. *p<0,05; ***p<0,001 entre pacientes EP+ versus EP-. ###p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles; ++p<0,01; +++p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles.

4.2.2 Avaliação neuropsicológica em pacientes depressivos e controles saudáveis

Pacientes depressivos e controles saudáveis tiveram seu desempenho neuropsicológico avaliado nos domínios cognitivos de memória, atenção funções executivas e inteligência, além dos seus respectivos subdomínios conforme detalhado na seção 3.4.3.

A avaliação da memória foi realizada através do teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT) e Teste da Figura Complexa de Rey (FCR). Como descrito na tabela 4.9, o conjunto de pacientes depressivos apresentou prejuízo no desempenho em memória verbal comparado aos controles saudáveis em todas as variáveis investigadas no RAVLT. As diferenças encontradas apresentaram tamanho de efeito grande, conforme indicado pelo valor “d” de Cohen. Em média, os participantes do grupo de pacientes depressivos obtiveram escore menor na etapa de aprendizagem do teste (total nas tentativas A1 a A5: $t_{(53)}=3,13$; $p=0,003$; $d=0,92$) e recordaram menos palavras imediatamente após interferência provocada pela apresentação de uma nova lista (tentativa A6: $t_{(53)}=3,46$; $p=0,001$; $d=1,02$) assim como na evocação espontânea após 30 minutos (tentativa A7: $t_{(53)}=3,75$; $p<0,001$; $d=1,09$). Além disso, os pacientes depressivos apresentaram escore menor também na etapa de reconhecimento comparado aos controles, com tamanho de efeito moderado ($t_{(53)}=2,59$; $p=0,01$; $d=0,74$).

Considerando o desempenho na avaliação da memória visuoconstrutiva, o grupo de pacientes apresentou déficits no desenho de cópia do teste da Figura Complexa de Rey comparado aos voluntários saudáveis, com grande tamanho de efeito ($Z=-3,73$; $p<0,001$; $d=0,96$). Não observamos diferença no desempenho dos grupos na qualidade do desenho de memória após 5 minutos, apesar de haver uma tendência estatística ($t_{(53)}=1,91$; $p=0,06$).

Tabela 4.9 - Avaliação neuropsicológica da memória em pacientes depressivos e controles saudáveis

Teste e Variável de Análise		Pacientes depressivos (n=35)		Controles Saudáveis (HC: n=20)		Valor do teste	<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen (tamanho de efeito)
Subdomínio: Aprendizagem e Memória Verbal							
<i>Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey - RAVLT</i>							
Total de palavras aprendidas nas tentativas A1 a A5 ¹	<i>média (d.p.)</i>	43,3	(12,1)	52,8	(8,0)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =3,13	<i>p</i> =0,003 <i>d</i> =0,92
	<i>mediana (amp.)</i>	44,0	(54,0)	53,0	(28,0)		
Nº de palavras na tentativa A6 ¹	<i>média (d.p.)</i>	8,3	(3,4)	11,4	(2,6)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =3,46	<i>p</i> =0,001 <i>d</i> =1,02
	<i>mediana (amp.)</i>	8,0	(12,0)	11,0	(9,0)		
Nº de palavras na tentativa A7 ¹	<i>média (d.p.)</i>	8,5	(3,0)	11,5	(2,5)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =3,75	<i>p</i> <0,001 <i>d</i> =1,09
	<i>mediana (amp.)</i>	8,0	(13,0)	11,5	(8,0)		
Nº de palavras reconhecidas após 30 minutos ¹	<i>média (d.p.)</i>	18,1	(5,3)	21,9	(4,9)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =2,5	<i>p</i> =0,01 <i>d</i> =0,74
	<i>mediana (amp.)</i>	18,0	(21,0)	23,5	(15,0)		
Subdomínio: Memória Visuoconstrutiva							
<i>Teste da Figura Complexa de Rey</i>							
Itens corretos no desenho de cópia ²	<i>média (d.p.)</i>	31,6	(5,5)	35,4	(0,9)	<i>Z</i> =-3,73	<i>p</i> <0,001 <i>d</i> =0,96
	<i>mediana (amp.)</i>	34,0	(20,0)	36,0	(3,0)		
Itens corretos no desenho após 5 minutos ¹	<i>média (d.p.)</i>	16,5	(6,9)	20,2	(6,5)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =1,91	<i>p</i> =0,06
	<i>mediana (amp.)</i>	18,0	(28,0)	22,5	(20,5)		

¹ Teste t de Student; ² Teste Mann-Whitney. ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 entre pacientes versus Controles

As funções atencionais foram avaliadas através do Teste das Trilhas Coloridas (CTT) e do subteste de Dígitos da WAIS-III, cujos resultados foram organizados em três subdomínios como demonstrado na tabela 4.10. Em todas as medidas investigadas, o grupo de pacientes apresentou pior desempenho comparado aos controles, com tamanho de efeito grande. No domínio de busca visual e *spam* atencional, os pacientes depressivos levaram em média maior tempo para completar a parte A do CTT ($t_{(53)}=-3,42$; p=0,001; d=1,00) e acertaram um número menor de sequências na parte direta do teste Dígitos ($Z=3,82$; p<0,001; d=1,21).

Do mesmo modo, no domínio de memória de trabalho observamos entre os pacientes depressivos um número menor de sequências corretas na parte indireta do teste de Dígitos em comparação aos voluntários saudáveis ($Z=-4,50$; p<0,001; d=1,52). Por sua vez, no subdomínio de alternância atencional, o tempo médio dos pacientes para completar a tarefa na parte B do CTT foi maior comparado aos controles ($t_{(53)}=-4,47$; p<0,001; d=1,19).

Tabela 4.10 - Avaliação neuropsicológica da atenção em pacientes depressivos com estresse precoce, sem estresse precoce e controles saudáveis

Teste e Variável de Análise		Pacientes depressivos (n=35)		Controles Saudáveis (n=20)		Valor do teste	<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen (tamanho de efeito)
Subdomínio: Busca visual e Spam atencional							
Teste de Trilhas Coloridas							
Tempo para concluir a Parte A ¹	média (d.p.)	60,6	(19,1)	44,4	(12,3)	t ₍₅₃₎ =-3,42	p=0,001 d=1,00
	mediana (amp.)	60,0	(80,0)	42,5	(45,0)		
Digitos - parte direta							
Nº de sequencias corretas ²	média (d.p.)	6,9	(1,6)	9,6	(2,7)	Z=-3,82	p<0,001 d=1,21
	mediana (amp.)	7,0	(7,0)	10,0	(11,0)		
Subdomínio: Memória de trabalho							
Digitos - parte inversa							
Nº de seqüências corretas ²	média (d.p.)	3,9	(1,2)	6,7	(2,3)	Z=-4,50	p<0,001 d=1,52
	mediana (amp.)	4,0	(5,0)	6,0	(9,0)		
Subdomínio: Alternância Atencional							
Teste de Trilhas Coloridas							
Tempo para concluir a Parte B ¹	média (d.p.)	126,1	(38,4)	87,5	(24,4)	t ₍₅₃₎ =-4,47	p<0,001 d=1,19
	mediana (amp.)	121,0	(156,0)	82,5	(81,0)		

¹ Teste t de Student; ² Teste Mann-Whitney. ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 entre pacientes versus Controles

A avaliação das funções executivas foi realizada através do teste de Stroop (versão de Golden, 1978), do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), e do Teste de Fluência Verbal nas categorias semântica e fonética. As variáveis analisadas foram organizadas em três subdomínios de funcionamento executivo, e em todas elas os pacientes depressivos apresentaram pior desempenho comparado aos controles saudáveis com grande tamanho de efeito.

No subdomínio de controle inibitório, avaliado por meio do teste de Stroop, observamos que os pacientes depressivos despenderam mais tempo para concluir a leitura de palavras no Cartão 1 ($t_{(52,7)}=-3,7$; p<0,001; d=0,82) e para nomear cores tanto no Cartão 2 ($t_{(50,2)}=-5,98$; p<0,001; d=1,27) como na etapa de interferência com estímulos incongruentes (Cartão 3: $t_{(52,5)}=-6,44$; p<0,001; d=1,33) quando comparados aos voluntários saudáveis. Os pacientes depressivos apresentaram pior desempenho em relação aos voluntários saudáveis também no escore de interferência calculado a partir dos tempos obtidos nos cartões 2 e 3 ($t_{(53)}=-3,61$; p<0,001; d=1,18).

O subdomínio de flexibilidade cognitiva foi avaliado através das variáveis do teste Wisconsin de Classificação de Cartas. Comparados ao grupo controle, o grupo de pacientes depressivos apresentou número maior de respostas perseverativas ($t_{(53)}=-4,15$; $p<0,001$; $d=1,18$) e erros perseverativos ($Z=3,78$; $p<0,001$; $d=1,23$). Adicionalmente, os pacientes completaram menos categorias no teste ($Z=-3,68$; $p=0,001$; $d=1,24$).

No subdomínio de fluência verbal, foi considerado o desempenho dos participantes na produção de palavras iniciadas com as letras FAS e na categoria animais. Observamos que os pacientes apresentaram prejuízo em todas as medidas analisadas comparados aos controles saudáveis. Em média os pacientes depressivos produziram um número menor de palavras nas categorias Fonéticas ($t_{(53)}=3,81$; $p<0,001$; $d=1,07$) e Semântica ($t_{(53)}=4,00$; $p<0,001$; $d=1,12$) e também no total de palavras produzidas do teste ($t_{(53)}=4,49$; $p<0,001$; $d=1,20$). A tabela 8.4 apresenta as médias de desempenho dos pacientes e controles nas variáveis dos subdomínios de Funções Executivas.

Tabela 4.11 - Avaliação neuropsicológica das funções executivas em pacientes depressivos e controles saudáveis

Teste e Variável de Análise		Pacientes depressivos (n=35)	Controles Saudáveis (n=20)	Valor do teste	<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen (tamanho de efeito)
Subdomínio: Controle Inibitório					
Teste de Stroop					
Tempo no Cartão 1 ¹	média (d.p.)	70,6 (26,9)	54,1 (9,0)	t _(52,7) =-3,7	p<0,001 d=0,82
	mediana (amp.)	62,0 (124,0)	52,0 (38,0)		
Tempo no Cartão 2 ¹	média (d.p.)	97,9 (30,4)	69,6 (7,9)	t _(50,2) =-5,98	p<0,001 d=1,27
	mediana (amp.)	93,0 (137,0)	70,0 (25,0)		
Tempo no Cartão 3 ¹	média (d.p.)	176,7 (65,8)	112,2 (18,9)	t _(52,5) =-6,44	p<0,001 d=1,33
	mediana (amp.)	157,4 (261,0)	110,0 (57,0)		
Escore de interferência ¹	média (d.p.)	81,3 (43,4)	42,6 (15,9)	t ₍₅₃₎ =-3,61	p=0,001 d=1,18
	mediana (amp.)	71,0 (180,0)	42,0 (49,0)		
Subdomínio: Flexibilidade Cognitiva					
Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)					
Nº de respostas perseverativas ¹	média (d.p.)	40,5 (21,0)	19,7 (13,4)	t ₍₅₃₎ =-4,15	p<0,001 d=1,18
	mediana (amp.)	42,0 (79,0)	15,0 (41,0)		
Nº de erros perseverativos ²	média (d.p.)	33,7 (16,9)	15,8 (11,7)	Z=3,78	p<0,001 d=1,23
	mediana (amp.)	35,0 (60,0)	11,0 (37,0)		
Nº de categorias completas ²	média (d.p.)	3,4 (1,8)	5,3 (1,2)	Z=-3,68	p<0,001 d=1,24
	mediana (amp.)	3,0 (5,0)	6,0 (3,0)		

(continua)

(Continuação)

		Pacientes depressivos (n=35)	Controles Saudáveis (n=20)	Valor do teste	p valor e d de Cohen (tamanho de efeito)
Subdomínio: Fluência Verbal					
<i>Teste de Fluência Verbal (FAS e Animais)</i>					
Nº de palavras nas categorias fonéticas (FAS) ¹	<i>média (d.p.)</i>	31,8 (10,1)	43,1 (10,0)	$t_{(53)}=4,00$	p<0,001 d=1,07
	<i>mediana (amp.)</i>	30,0 (42,0)	42,5 (32,0)		
Nº de palavras na categoria semântica ¹	<i>média (d.p.)</i>	17,2 (4,4)	21,9 (4,4)	$t_{(53)}=3,81$	p<0,001 d=1,12
	<i>mediana (amp.)</i>	17,0 (19,0)	22,0 (15,0)		
Nº de palavras produzidas no teste ¹	<i>média (d.p.)</i>	49,0 (12,8)	65,0 (12,4)	$t_{(53)}=4,49$	p<0,001 d=1,20
	<i>mediana (amp.)</i>	49,0 (52,0)	63,0 (41,0)		

¹ Teste t de Student; ² Teste Mann-Whitney. ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 entre pacientes versus Controles

A avaliação da inteligência de pacientes depressivos e controles saudáveis foi realizada de maneira breve através dos subtestes Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial da WAIS-III, organizados em dois subdomínios de acordo com a tabela 4.12. No subdomínio de QI verbal, a comparação entre pacientes e controles apontou apenas uma diferença estatisticamente significativa no escore do subteste Vocabulário ($t_{(53)}=2,02$; $p=0,049$; $d=0,60$). Encontramos também uma tendência estatística na comparação dos grupos no escore bruto de QI verbal ($t_{(53)}=1,97$; $p=0,054$), mas não no subteste de Semelhanças ($t_{(53)}=1,73$; $p=0,09$).

Por outro lado, no subdomínio de QI de Execução encontramos diferenças significativas entre os pacientes depressivos e controles em todas as variáveis. Os pacientes apresentaram pior desempenho no subteste Cubos ($t_{(53)}=3,60$; $p=0,001$; $d=0,59$) e Raciocínio Matricial ($t_{(53)}=2,25$; $p=0,003$; $d=0,62$), assim como no escore resumo de QI de Execução ($t_{(53)}=3,67$; $p=0,001$; $d=1,06$).

Tabela 4.12 - Avaliação neuropsicológica da inteligência em pacientes depressivos e controles saudáveis

Teste e Variável de Análise		Pacientes depressivos (n=35)	Controles Saudáveis (n=20)	Valor do teste	<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen (tamanho de efeito)
Subdomínio: QI Verbal					
Subtestes Vocabulário e Semelhanças da WAIS-III					
Escore bruto de Vocabulário ¹	<i>média (d.p.)</i>	45,0 (8,4)	49,4 (6,1)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =2,02	<i>p</i> =0,049* <i>d</i> =0,60
	<i>mediana (amp.)</i>	46,0 (36,0)	50,5 (23,0)		
Escore bruto de Semelhanças ¹	<i>média (d.p.)</i>	28,5 (10,6)	38,9 (9,8)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =1,73	<i>p</i> =0,09
	<i>mediana (amp.)</i>	29,0 (40,0)	38,0 (31,0)		
Soma dos escores em cada subteste ¹	<i>média (d.p.)</i>	69,4 (14,4)	76,9 (11,9)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =1,97	<i>p</i> =0,05
	<i>mediana (amp.)</i>	71,0 (65,0)	78,0 (44,0)		
Subdomínio: QI de Execução					
Subtestes Cubos e Raciocínio Matricial da WAIS III					
Escore bruto de Cubos ¹	<i>média (d.p.)</i>	24,4 (6,7)	27,6 (6,0)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =3,60	<i>p</i> =0,001** <i>d</i> =0,50
	<i>mediana (amp.)</i>	25,0 (30,0)	28,0 (21,0)		
Escore bruto de Raciocínio Matricial ¹	<i>média (d.p.)</i>	14,4 (4,6)	17,5 (5,3)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =2,25	<i>p</i> =0,03** <i>d</i> =0,62
	<i>mediana (amp.)</i>	14,0 (18,0)	16,5 (21)		
Soma dos escores em cada subteste ¹	<i>média (d.p.)</i>	42,8 (14,0)	56,4 (11,6)	<i>t</i> ₍₅₃₎ =3,67	<i>p</i> =0,001 <i>d</i> =1,06
	<i>mediana (amp.)</i>	42,0 (57,0)	57,0 (42,0)		

WAIS-III: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos. ¹ Teste t de Student; ² Teste Mann-Whitney. ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 entre pacientes versus Controles

4.2.3 Efeitos da combinação do diagnóstico de depressão com a história de estresse precoce no desempenho neuropsicológico de pacientes.

As comparações entre o grupo de controles saudáveis simultaneamente com os grupos de pacientes depressivos com e sem estresse precoce revelaram diferenças estatisticamente significativas em todos os domínios cognitivos avaliados. As análises pós hoc indicaram que o grupo EP+ apresentou prejuízos em praticamente todas as variáveis analisadas quando comparados aos voluntários saudáveis.

Na avaliação da memória e aprendizagem verbal, uma análise inicial mostrou efeito do grupo no desempenho ao longo das cinco primeiras tentativas de recordação espontânea no

teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey – RAVLT ($F=5,36$; $p=0,008$). Os contrastes indicaram que o grupo EP+ teve pior desempenho comparado ao grupo de controles saudáveis ($p=0,006$), conforme demonstrado na figura 4.4, parte A

Encontramos diferenças significativas entre os grupos também nas medidas de aprendizagem ($X^2_{(2)}=7,36$; $p=0,02$), memória imediata ($F_{(2,52)}=7,28$; $p=0,002$), memória tardia ($F_{(2,52)}=10,12$; $p<0,001$) e reconhecimento tardio ($F_{(2,52)}=5,11$; $p=0,009$). Nas análises pós hoc identificamos que o grupo EP+ apresentou pior desempenho em todas as medidas comparado ao grupo de controles saudáveis, tendo essas diferenças um tamanho de efeito grande. Desse modo, observamos no grupo EP+ menor número total de palavras recordadas na etapa de aprendizagem do teste (LOT: $p=0,02$; $d=1,10$), menor número de palavras recordadas na tentativa A6 ($p=0,001$; $d=1,21$), na tentativa A7 ($p<0,001$; $d=1,39$) e na etapa de reconhecimento do RAVLT ($p=0,007$; $d=0,96$) em comparação ao grupo controle. Quando comparado ao grupo EP-, encontramos uma tendência de pior desempenho do grupo EP+ na medida de memória tardia ($p=0,07$) com tamanho de efeito moderado ($d=0,75$), conforme detalhado na figura 4.4, partes B até E.

Figura 4.4 – Desempenho em memória verbal de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles. (A) Curva de aprendizagem de uma lista de palavras ao longo de 5 tentativas no Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey-RAVLT (B) Número total de palavras recordadas imediatamente após a lista de interferência e palavras recordadas 30 minutos após o teste; (C) total de palavras aprendidas em 5 tentativas no RAVLT e palavras reconhecidas em uma lista apresentada por escrito. Pacientes depressivos EP+: n=24; Depressivos EP-: n=11; Controles: n=20. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m. no número de palavras recordadas. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ entre os grupos indicados pelas barras. ^a $p<0,07$ entre Depressivos EP+ versus EP-.

Considerando a memória visuoespacial, observamos diferenças entre os grupos apenas na qualidade do desenho de cópia do teste da Figura Complexa de Rey ($X^2_{(2)}=16,75$; $p<0,001$), mas não no desenho de memória realizado após 5 minutos ($F_{(2,52)}=1,93$; $p=0,15$).

As comparações múltiplas entre os grupos indicaram que o grupo EP+ obteve em média escores menores no desenho de cópia comparado ao grupo controle, sendo essa diferença com um tamanho de efeito grande ($p < 0,001$; $d = 1,05$).

Não foram observadas evidências de diferenças do desempenho mnemônico de pacientes EP- comparado aos controles saudáveis nas variáveis analisadas neste estudo. Os resultados da avaliação de memória em pacientes depressivos EP+, EP- e controles estão detalhados na tabela 4.13.

Figura 4.5 - Desempenho de pacientes Depressivos EP+, EP- e Controles saudáveis no Teste da Figura Complexa de Rey. Pacientes depressivos EP+: $n = 24$; Depressivos EP-: $n = 11$; Controles: $n = 20$. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m do escore referente à qualidade do desenho na etapa de cópia e de memória imediata. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ entre os grupos indicados pelas barras.

Tabela 4.13 - Avaliação neuropsicológica da memória de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles

Pacientes depressivos (n=35)						Contrastes			
Teste e Variável de Análise	Com Estresse Precoce (EP+: n=24)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)		Controles Saudáveis (HC: n=20)		<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen		
							EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
Subdomínio de Aprendizagem e Memória Verbal: <i>Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey - RAVLT</i>									
Total de palavras evocadas nas tentativas A1 a A5 (LOT) ¹									
<i>média (d.p.)</i>	42,4	(10,7)	45,2	(15,0)	52,8	(8,0)	p=0,52	p=1,00	p=0,02
<i>mediana (amp.)</i>	41,5	(44,0)	45,2	(54,0)	53,0	(28,0)			d=1,10
Nº de palavras na tentativa A6 ²									
<i>média (d.p.)</i>	7,8	(3,3)	9,5	(3,3)	11,4	(2,6)	p=0,29	p=0,25	p=0,001
<i>mediana (amp.)</i>	7,0	(12,0)	9,5	(10,0)	11,0	(9,0)			d=1,21
(continua)									

(continua)

(Continuação)

Teste e Variável de Análise	Pacientes depressivos (n=35)			Contrastes <i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen		
	Com Estresse Precoce (EP+: n=24)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)	Controles Saudáveis (HC: n=20)	EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
Subdomínio de Aprendizagem e Memória Verbal: <i>Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey - RAVLT</i>						
Nº de palavras na tentativa A7 ²						
<i>média (d.p.)</i>	7,8 (2,8)	10,0 (3,0)	11,5 (2,5)	p=0,07	p=0,34	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	8,0 (13,0)	10,0 (10,0)	11,5 (8,0)	d=0,75		d=1,39
Nº de palavras reconhecidas após 30 minutos (REC) ²						
<i>média (d.p.)</i>	17,3 (4,7)	19,8 6,4	21,9 (4,9)	p=0,76	p=0,16	p=0,007
<i>mediana (amp.)</i>	17,5 (17,0)	19,9 21,0	23,5 (15,0)			d=0,96
Subdomínio de Memória Visuoespacial: <i>Teste da Figura Complexa de Rey</i>						
Itens corretos no desenho de cópia ¹						
<i>média (d.p.)</i>	30,8 (6,1)	33,4 (3,6)	35,4 (0,9)	p=0,28	p=0,29	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	34,0 (20,0)	34,0 (11,0)	36,0 (3,0)			d=1,05
Itens corretos no desenho após 5 minutos ²						
<i>média (d.p.)</i>	16,1 (7,3)	17,4 (6,0)	20,2 (6,5)	p=0,86	p=0,53	p=0,13
<i>mediana (amp.)</i>	16,3 (28,2)	18,0 (21,5)	22,5 (20,5)			

¹ Teste Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn; ² Teste ANOVA com pós teste de Tuckey.*p<0,01 entre pacientes EP+ versus EP-; #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles.
+p<0,05; ++ p<0,01; +++p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles.

No que se refere às funções atencionais, a comparação dos grupos EP+, EP- e controle revelou diferenças significativas entre os grupos em todos os subdomínios avaliados, incluindo busca visual e *spam* atencional (Dígitos - parte direta: $X^2_{(2)} = 15,61$; $p < 0,001$; Parte A do teste de Trilhas Coloridas: $F_{(2,52)} = 5,80$; $p = 0,005$); memória de trabalho ($X^2_{(2)} = 20,47$; $p < 0,001$) e alternância atencional ($F_{(2,52)} = 9,99$; $p < 0,001$). As figuras 4.6 e 4.7 assim como a tabela 4.14 apresentam os resultados da avaliação neuropsicológica da atenção em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.

As análises *post Hoc* demonstraram que ambos os grupos de pacientes EP+ e EP- apresentaram pior desempenho em memória de trabalho e alternância visual quando comparados aos controles saudáveis. Entretanto, apenas os pacientes EP+ se diferenciaram dos controles no subdomínio de busca visual e *spam* atencional com tamanhos de efeito grande em todas as medidas. Sendo assim, os pacientes EP+, apresentaram escores menores na parte direta do teste de Dígitos ($p < 0,001$; $d = 1,28$) e maior tempo para concluir a Parte A do teste de Trilhas Coloridas (CTT) que os participantes saudáveis ($p = 0,006$; $d = 1,09$). Nessa

última medida, observamos uma tendência estatística de diferença entre pacientes EP- e controles ($p=0,06$), com pior desempenho para os pacientes EP-.

Figura 4.6 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no teste de Dígitos. (A) Parte Direta e (B) Parte Inversa. Pacientes depressivos EP+: $n=24$; Depressivos EP-: $n=11$; Controles: $n=20$. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m do escore para cada etapa. **: $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Considerando o desempenho de memória de trabalho, as diferenças encontradas também apresentaram tamanho de efeito grande como indicado pelo valor “d” de Cohen. Tanto pacientes EP+ ($p<0,001$; $d=1,49$) quanto pacientes EP- ($p=0,006$; $d=1,58$) completaram menor número de sequencias corretas na parte inversa do teste Dígitos quando comparados aos controles. Resultado semelhante foi observado na medida de alternância atencional, em que pacientes EP+ e EP- apresentaram maior tempo para concluir a parte B do teste de Trilhas Coloridas ($p<0,001$; $d=1,09$ e $p=0,01$; $d=1,23$, respectivamente)

Figura 4.7 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no Teste de Trilhas Coloridas. (A) Parte A e (B) Parte B. Pacientes depressivos EP+: $n=24$; Depressivos EP-: $n=11$; Controles: $n=20$. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m do tempo em segundos para completar cada etapa. #: $p<0,01$; ### $p<0,001$ entre Depressivos EP+ e Controles. +: $p<0,05$ entre Depressivos EP- e Controles.

Tabela 4.14 - Avaliação neuropsicológica da atenção em pacientes depressivos com estresse precoce, sem estresse precoce e controles saudáveis

Teste e Variável de Análise	Pacientes depressivos (n=35)						Contrastes <i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen		
	Com Estresse		Sem Estresse		Controles		EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
	Precoce (EP+: n=24)		Precoce (EP-: n=11)		Saudáveis (n=20)				
Subdomínio: Busca Visual e <i>Spam</i> atencional									
<i>Teste Dígitos - parte direta</i>									
Nº de seqüências corretas ¹									
<i>média (d.p.)</i>	6,7	(1,7)	7,2	(1,4)	9,6	(2,7)	p=0,94	p=0,09	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	6,0	(7,0)	7,2	(4,0)	10,0	(11,0)		d=1,10	d=1,28
<i>Teste de Trilhas Coloridas</i>									
Tempo para concluir a Parte A ²									
<i>média (d.p.)</i>	61,2	(17,9)	59,5	(22,3)	44,4	(12,3)	p=0,96	p=0,06	p=0,006
<i>mediana (amp.)</i>	61,0	(72,0)	58,0	(80,0)	42,5	(45,0)		d=0,84	d=1,09
Subdomínio: Memória de trabalho									
<i>Teste Dígitos - parte inversa</i>									
Nº de seqüências corretas ¹									
<i>média (d.p.)</i>	3,8	1,2	4,0	1,1	6,7	(2,3)	p=1,00	p=0,006	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	4,0	5,0	4,0	4,0	6,0	(9,0)		d=1,49	d=1,58
Subdomínio: Alternância Atencional									
<i>Teste de Trilhas Coloridas</i>									
Tempo para concluir a Parte B ²									
<i>média (d.p.)</i>	128,5	40,2	120,6	35,2	87,5	(24,4)	p=0,86	p=0,01	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	120,5	156,0	121,0	129,0	82,5	(81,0)		d=1,09	d=1,23

¹ Teste Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn; ² Teste ANOVA com pós teste de Tuckey.

*p<0,01 entre pacientes EP+ versus EP-; #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles. +p<0,05; ++ p<0,01; +++p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles.

Na avaliação das funções executivas encontramos diferenças na comparação simultânea dos grupos EP+, EP- e controle em todos os subdomínios avaliados assim como nas medidas que os representam. No controle inibitório observamos diferença no escore de interferência do teste de Stroop ($F_{(2,52)} = 7,37$; $p=0,002$). Nas medidas de flexibilidade cognitiva, houve diferença no teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) quanto ao número de respostas perseverativas ($F_{(2,52)} = 8,77$; $p<0,001$), de erros perseverativos ($X^2_{(2)} = 15,56$; $p<0,001$), total de categorias completas no teste ($X^2_{(2)} = 13,61$; $p=0,001$). Por sua vez, na medida de fluência verbal, o total de palavras produzidas nas categorias semânticas e fonética, também encontramos diferenças entre os grupos ($F_{(2,52)} = 11,68$; $p<0,001$).

As análises *post Hoc* apontaram o pior desempenho dos pacientes EP+ comparados aos controles em todos os subdomínios avaliados com tamanhos de efeito grande. Comparados aos voluntários saudáveis, os pacientes EP+ apresentaram maior tempo para

completar os cartões 1, 2 e 3 do teste de Stroop (C1: $p=0,001$; $d=0,97$; C2: $p<0,001$; $d=1,57$; C3: $p<0,001$; $d=1,55$), assim como maior valor na medida de interferência desse teste ($p=0,001$; $d=1,17$). Os pacientes EP+ apresentaram ainda maior número de respostas perseverativas ($p<0,001$; $d=1,26$), erros perseverativos ($p<0,001$; $d=1,33$) e menor número de categorias completas ($p=0,003$; $d=1,18$) no WCST, além de menor número de palavras produzidas nas categorias fonéticas ($p<0,001$; $d=1,21$), semântica ($p<0,001$; $d=1,23$) e no somatório das palavras produzidas no teste de Fluência Verbal ($p<0,001$; $d=1,41$). Por sua vez, os pacientes EP- diferiram dos controles no escore de interferência do teste de Stroop ($p=0,004$; $d=1,23$), no número de respostas perseverativas ($p=0,03$; $d=1,05$) e categorias completas no WCST ($p=0,009$; $d=1,26$), apresentando pior desempenho comparado aos voluntários saudáveis.

A comparação entre pacientes EP+ e EP- apontaram aumento no tempo do grupo EP+ na nomeação de cores no teste de Stroop ($p=0,01$), com tamanho de efeito grande como indicado pelo “d” de Cohen ($d=0,98$). Nas demais medidas de funções executivas não foram observadas diferenças de desempenho entre os grupos de pacientes. A tabela 4.15 e as Figuras 4.8; 4.9 e 4.10 descrevem o desempenho dos grupos nos testes de Funções Executivas.

Figura 4.8 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles nas medidas do Teste de Stroop. Pacientes depressivos EP+: $n=24$; Depressivos EP-: $n=11$; Controles: $n=20$. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m de cada medida. * $p=0,04$ entre pacientes EP+ e EP-; ^a $p=0,08$ entre pacientes EP- e Controles. # $p<0,01$; *** $p<0,001$ entre pacientes EP+ e Controles. ⁺ $p<0,05$ entre pacientes EP- e Controles.

Figura 4.9 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e controles no teste Wisconsin de Classificação de Cartas – WCST. Pacientes depressivos EP+: n=24; Depressivos EP-: n=11; Controles: n=20. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m. #: $p < 0,01$; ###: $p < 0,001$ entre pacientes EP+ e Controles; + $p < 0,05$ entre pacientes EP- e Controles.

Figura 4.10 - Desempenho de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles no teste de Fluência Verbal. Pacientes depressivos EP+: n=24; Depressivos EP-: n=11; Controles: n=20. São apresentadas as médias $\pm$ e.p.m do número total de palavras produzidas na combinação das categorias fonéticas e semântica. ### $p < 0,001$ entre pacientes EP+ e Controles.

Tabela 4.15 - Avaliação neuropsicológica das funções executivas em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles

Teste e Variável de Análise	Pacientes Depressivos (n=35)			Contrastes		
	Com Estresse Precoce (EP+: n=24)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)	Controles Saudáveis (n=20)	<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen		
				EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
Subdomínio de Controle Inibitório: <i>Teste de Stroop</i>						
Tempo no cartão 1 ²						
<i>média (d.p.)</i>	76,1 (30,6)	60,4 (7)	54,1 (9)	p=0,15	p=0,49	p=0,001
<i>mediana (amp.)</i>	70,5 (124)	60,4 (32)	52 (38)	d=0,69		d=0,97
Tempo no cartão 2 ²						
<i>média (d.p.)</i>	106,5 (32,2)	81,5 (15,8)	69,6 (7,9)	p=0,01	p=0,6	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	99 (124)	81,5 (45)	70 (25)	d=0,98		d=1,57
Tempo no cartão 3 ²						
<i>média (d.p.)</i>	190,4 (68,9)	157,4 (43)	112,2 (18,9)	p=0,28	p=0,08	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	178 (237)	142 (147)	110 (57)	d=0,57	d=1,36	d=1,55
Escore de interferência ²						
<i>média (d.p.)</i>	83,9 (47,5)	75,8 (34,4)	42,6 (15,9)	p=1,00	p=0,004	p=0,001
<i>mediana (amp.)</i>	78,5 (180)	70 (138)	42 (49)		d=1,23	d=1,17
Subdomínio de Flexibilidade Cognitiva: <i>Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)</i>						
Nº de respostas perseverativas ²						
<i>média (d.p.)</i>	43,8 (23,4)	33,2 (12,1)	19,7 (13,4)	p=0,78	p=0,03	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	47,5 (79)	38 (35)	15 (41)		d=1,05	d=1,26
Nº de erros perseverativos ¹						
<i>média (d.p.)</i>	36,6 (18,6)	27,4 (10,7)	15,8 (11,7)	p=0,78	p=0,11	p<0,001
<i>mediana (amp.)</i>	43 (60)	33 (28)	11 (37)			d=1,33
Nº de categorias completas ¹						
<i>média (d.p.)</i>	3,5 (1,8)	3,3 (1,9)	5,3 (1,2)	p=1,00	p=0,009	p=0,003
<i>mediana (amp.)</i>	3 (5)	3 (5)	6 (3)		d=1,26	d=1,18
(continua)						

(continua)

(Continuação)

Teste e Variável de Análise	Pacientes Depressivos (n=35)			Contrastes		
	Com Estresse Precoce (EP+: n=24)	Sem Estresse Precoce (EP-: n=11)	Controles Saudáveis (n=20)	EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
Subdomínio de Fluência Verbal: Teste de Fluência Verbal (FAS e Animais)						
Nº de palavras produzidas nas categorias fonéticas ¹						
média (d.p.)	30,5 (10,4)	34,9 (9,1)	43,1 (10)	p=0,45	p=0,08	p<0,001
mediana (amp.)	29 (42)	33 (27)	42,5 (32)		d=0,86	d=1,21
Nº de palavras produzidas na categoria semântica ¹						
média (d.p.)	16,3 (4,8)	19,2 (2,4)	21,9 (4,4)	p=0,17	p=0,22	p<0,001
mediana (amp.)	15,5 19	19,5 (7)	22 (15)			d=1,23
Nº total de palavras produzidas no teste ¹						
média (d.p.)	46,8 (13,3)	54,1 (10,8)	65 (12,4)	p=0,25	p=0,60	p<0,001
mediana (amp.)	46 (52)	52 (33)	63 (41)			d=1,41

¹ Teste Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn; ² Teste ANOVA com pós teste de Tuckey. *p<0,01 entre pacientes EP+ versus EP-; #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles. +p<0,05; ++ p<0,01; +++p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles.

Na avaliação breve da inteligência com os subtestes da WASI não foram observadas diferenças entre os três grupos avaliados no subdomínio de QI verbal, incluindo o escore no subteste Vocabulário ($F_{(2,52)}=2,16$; $p=0,12$), Semelhanças ($F_{(2,52)}=1,65$; $p=0,20$) e o somatório dos mesmos ($F_{(2,52)}=2,10$; $p=0,13$). Entretanto, encontramos diferenças nas variáveis de desempenho do subdomínio de QI de execução. As diferenças foram identificadas no subteste Cubos ($F_{(2,52)}=7,11$; $p=0,002$) e no escore de QI de Execução ($F_{(2,52)}=6,64$; $p=0,003$). Encontramos também uma tendência de diferença entre os grupos no subteste Raciocínio Matricial ($F_{(2,52)}=2,79$; $p=0,07$). A Figura 4.11 apresenta as medidas resumo da avaliação da inteligência em pacientes depressivos EP+, EP- e controles saudáveis.

Figura 4.11 - Desempenho de Inteligência de pacientes depressivos EP+, EP- e Controles. Estão representadas as médias ($\pm$ e.p.m.) dos escores brutos obtidos das subescalas breves de QI Verbal e QI de Execução da Escala Wechsler de Inteligência para adultos – WAIS III. Pacientes depressivos EP+: n=24; Depressivos EP-: n=11; Controles: n=20. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ entre pacientes EP+ e Controles.

As múltiplas comparações entre os grupos realizadas pelo teste *post Hoc* de Tukey apontou que os pacientes EP+ apresentaram pior desempenho comparados aos controles no subteste Cubos ($p=0,002$; $d=0,53$) e no QI de Execução ($p=0,001$; $d=1,15$). As diferenças entre os grupos apresentaram tamanho de efeito moderado e grande, respectivamente. Quando consideramos o desempenho do grupo EP- comparado ao grupo de controles saudáveis, não encontramos diferenças significativas. Os resultados da avaliação das funções executivas em pacientes depressivos EP+, EP- e controles saudáveis estão detalhados na tabela 4.16.

Tabela 4.16 - Avaliação neuropsicológica da inteligência em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis

	Pacientes Depressivos				Controles Saudáveis		Contrastes		
	Com Estresse Precoce		Sem Estresse Precoce		(n=20)		<i>p</i> valor e <i>d</i> de Cohen		
	(EP+: n=24)		(EP-: n=11)				EP+ vs. EP-	EP- vs. HC	EP+ vs. HC
Subdomínio: QI Verbal: Subtestes Vocabulário e Semelhanças da WAIS-III									
Escore bruto em Vocabulário ²									
<i>média (d.p.)</i>	44,5	(9,3)	46,1	(5,9)	49,4	(6,1)	<i>p</i> =0,84	<i>p</i> =0,5	<i>p</i> =0,11
<i>mediana (amp.)</i>	47,0	(36,0)	45,0	(21,0)	50,5	(23,0)			
Escore bruto em Semelhanças ²									
<i>média (d.p.)</i>	27,6	(10,9)	30,5	(10,3)	38,9	(9,8)	<i>p</i> =0,82	<i>p</i> =0,65	<i>p</i> =0,17
<i>mediana (amp.)</i>	28,8	(40,0)	30,0	(32,0)	38,0	(31,0)			
Somatório dos escores verbais ²									
<i>média (d.p.)</i>	68,5	(16,1)	71,5	(10,0)	76,9	(11,9)	<i>p</i> =0,82	<i>p</i> =0,54	<i>p</i> =0,11
<i>mediana (amp.)</i>	71,0	(65,0)	71,0	(34,0)	78,0	(44,0)			
Subdomínio QI de Execução: Subtestes Cubos e Raciocínio Matricial da WAIS III									
Escore bruto em Cubos ²									
<i>média (d.p.)</i>	24,0	(7,5)	25,4	(4,8)	27,6	(60)	<i>p</i> =0,74	<i>p</i> =0,09	<i>p</i> =0,002
<i>mediana (amp.)</i>	25,0	(30,0)	25,0	(16,0)	28,0	(21,0)			
Escore bruto em Raciocínio Matricial ²									
<i>média (d.p.)</i>	14,0	(4,8)	15,4	(4,2)	17,5	(5,3)	<i>p</i> =0,73	<i>p</i> =0,48	<i>p</i> =0,06
<i>mediana (amp.)</i>	13,5	(17)	15	(13)	16,5	(21)			
Somatório dos escores de execução ²									
<i>média (d.p.)</i>	41,5	(14,2)	45,8	13,7	56,4	(11,6)	<i>p</i> =0,64	<i>p</i> =0,09	<i>p</i> =0,001
<i>mediana (amp.)</i>	40,0	(57,0)	48,0	45,0	57,0	(42,0)			

WAIS: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos; $\bar{x}$ (d.p.): Média (desvio padrão); *m* (amp.): Mediana (faixa de variação).

² Teste ANOVA com pós teste de Tuckey

**p*<0,01 entre pacientes EP+ versus EP-; #*p*<0,05; ##*p*<0,01; ###*p*<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles. +*p*<0,05; ++ *p*<0,01; +++*p*<0,001 entre pacientes EP- versus Controles.

4.3 Estudo III: Investigação das associações do desempenho neuropsicológico com medidas do funcionamento do eixo HPA na depressão combinada à história de estresse precoce.

4.3.1 Avaliação da atividade basal do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal através de medidas de cortisol salivar e plasmático em pacientes depressivos e controles saudáveis.

Todos os participantes que realizaram a avaliação neuropsicológica foram convidados a participarem também da avaliação endocrinológica através da coleta de amostras seriadas de saliva e uma amostra de sangue, conforme detalhado na seção de Materiais e Métodos no item 3.4.3 avaliação Neuroendocrina. Obtivemos o consentimento de 55 participantes, 28 pacientes depressivos e 18 controles saudáveis, que forneceram amostras de material biológico. No entanto, tal como na amostra do estudo II, cinco participantes do grupo de pacientes foram excluídos por apresentarem características que poderiam influenciar o desempenho cognitivo, sendo um nível de escolaridade muito inferior ao restante da amostra e QI verbal dois desvios padrão abaixo da média do grupo controle. Sendo assim, reportamos aqui os resultados referentes à avaliação de 50 participantes, divididos como 32 pacientes depressivos e 18 controles saudáveis.

Os dados sociodemográficos e as características clínicas da amostra deste estudo não foram essencialmente diferentes daqueles apresentados pela amostra de participantes que responderam à avaliação neuropsicológica, já descritos previamente.

Os grupos de participantes submetidos a avaliação endócrina foram pareados por sexo (teste exato de X^2 ; $p=0,11$), idade ($X^2_{(2)}=1,17$; $p=0,56$), escolaridade ($F_{(2,47)}=2,26$; $p=0,12$) e IMC ($X^2_{(2)}=3,40$; $p=0,18$). Não encontramos diferenças entre os grupos de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles na renda familiar ($X^2_{(2)}=6,74$; $p=0,34$); na distribuição de mulheres em menopausa (teste exato de X^2 ; $p=0,65$) e em uso de hormônio (anticoncepcionais e terapia de reposição) (teste exato de X^1 ; $p=0,51$). Desse modo, nos três grupos avaliados houve predomínio de mulheres de meia idade, escolaridade superior ao ensino médio, a maioria em idade fértil e sem uso de anticoncepcionais ou terapia de reposição hormonal, conforme detalhado na tabela 4.17.

Como esperado, encontramos uma diferença entre os grupos no escore obtido no Questionário de Traumas na Infância – CTQ ($X^2_{(2)}=36,5$; $p<0,001$), tendo os pacientes EP+ apresentado escores superiores aos observados nos pacientes EP- ($p<0,001$) e voluntários saudáveis ($p<0,001$). Nas escalas de sintomatologia psiquiátrica também encontramos diferenças quando os três grupos foram comparados entre si na avaliação de sintomas depressivos (GRID-HAMD₂₁: $X^2_{(2)}=34,07$; $p<0,001$; BDI: $X^2_{(2)}=34,68$; $p<0,001$), de ansiedade ($X^2_{(2)}=34,05$; $p<0,001$); desesperança ($X^2_{(2)}=32,28$; $p<0,001$); ideação suicida ($X^2_{(2)}=32,36$ $p<0,001$) e impulsividade ($X^2_{(2)}=2,29$; $p<0,001$). Em todas essas medidas os voluntários saudáveis obtiveram escores inferiores comparado aos pacientes EP+ (GRID-HAMD₂₁: $p<0,001$; BDI: $p<0,001$; BAI: $p<0,001$; BHS: $p<0,001$; BSI: $p<0,001$; Bis-11: $p<0,001$). Comparado aos pacientes EP-, os voluntários saudáveis apresentaram escores menores na maioria das escalas de sintomas psiquiátricos (GRID-HAMD₂₁: $p<0,001$; BDI: $p=0,001$; BAI: $p<0,001$; BHS: $p=0,002$; BSI: $p=0,001$), mas não apresentaram diferença na intensidade da impulsividade ($p=0,14$).

Quando pacientes EP+ e EP- foram comparados entre si, não encontramos diferenças nas características clínicas, incluindo a gravidade de sintomas psiquiátricos conforme detalhado na tabela 4.17. Não foram identificadas diferenças na distribuição de pacientes de acordo com o diagnóstico principal (teste exato de X^2 ; $p=0,08$), embora tenhamos notado maior predomínio de pacientes com Transtorno Depressivo Maior entre os pacientes EP- (77,8%). Além disso, os pacientes EP+ e EP- não diferiram quanto ao subtipo do episódio depressivo no momento das avaliações (teste exato de X^2 ; $p=0,14$), idade no início da doença ($Z=-1,02$; $p=0,33$) e duração da doença psiquiátrica ($Z=-0,93$; $p=0,37$), ocorrência de tentativas de suicídio (teste exato de X^2 ; $p=0,70$) e número de tentativas de suicídio ($Z=-0,35$; $p=0,73$). A análise dos medicamentos em uso pelos pacientes também não apontou diferenças entre os grupos EP+ e EP-, incluindo antidepressivos (teste exato de X^2 ; $p=0,60$); estabilizadores do humor e anti-convulsivantes (teste exato de X^2 ; $p=0,70$); antipsicóticos (teste exato de X^2 ; $p=1,00$); benzodiazepínicos (teste exato de X^2 ; $p=0,24$).

Tabela 4.17 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra que participou da avaliação endocrinológica

Variável		Pacientes depressivos (n=32)		Controles (n=18)	<i>p</i> valor (Compa- ração 3 grupos)	<i>p</i> valor (EP+ vs EP-)
		Com Estresse Precoce (EP+: n=23)	Sem Estresse Precoce (EP- : n=9)			
Sexo	Masculino	4,0 (17,4)	0 (0%)	6,0 (33,3%)	0,11	0,30
	Feminino	19,0 (82,6)	9,0 (100%)	12,0 (66,7%)		
Idade	<i>média (d.p.)</i>	38,9 (11,4)	40,0 (12,3)	35,8 (11,1)	0,56	0,80
	<i>mediana (amp.)</i>	40,0 (36,0)	40,0 (32,0)	31,0 (33,0)		
Escolaridade	<i>média (d.p.)</i>	11,8 (4,0)	13,9 (3,9)	14,1 (2,9)	0,12	0,32
	<i>mediana (amp.)</i>	12,0 (17,0)	15,0 (12,0)	13,5 (10,0)		
IMC	<i>média (d.p.)</i>	30,8 (9,1)	33,3 (13,1)	25,2 (4,3)	0,18	0,89
	<i>mediana (amp.)</i>	27,7 (32,0)	26,9 (34,2)	24,9 (13,9)		
Renda familiar	<i>média (d.p.)</i>	4,4 (4,4)	2,8 (1,5)	4,5 (1,6)	0,04	0,50
	<i>mediana (amp.)</i>	3,2 (18,1)	1,9 (4,1)	4,1 (5,8)		
Mulheres em menopausa	<i>n (%)</i>	5,0 (25,0%)	3,0 (33,3%)	2,0 (16,7%)	0,65	0,67
Mulheres em uso de hormônio ACO/TRH	<i>n (%)</i>	5,0 (25,0%)	4,0 (44,4%)	5,0 (41,7%)	0,51	0,40
CTQ	<i>média (d.p.)</i>	65,7 (18,5)	32,1 (4,5)	30,3 (3,8)	<0,001	<0,001
	<i>mediana (amp.)</i>	64,5 (79,0)	31,0 (17,0)	30,0 (12,0)		
GRID- HAMD ₂₁	<i>média (d.p.)</i>	28,4 (7,5)	27 ^m 9 (5,7)	2,2 (1,3)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	27,0 (29,0)	1,7 (26,0)	2,5 (4,0)		
BDI	<i>média (d.p.)</i>	43,8 (8,4)	36,2 (12,7)	2,0 (1,9)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	45,0 (32,0)	3,8 (42,0)	1,5 (6,0)		
BAI	<i>média (d.p.)</i>	32,5 (12,3)	34,7 (5,7)	2,2 (1,9)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	33,0 (47,0)	1,8 (32,0)	1,0 (6,0)		
BHS	<i>média (d.p.)</i>	13,8 (40)	10,9 (6,5)	1,5 (0,9)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	14,0 (16,0)	1,8 (12,0)	1,0 (3,0)		
BSI	<i>média (d.p.)</i>	16,1 (99)	13,2 (11,0)	0,0 (0)	<0,001	1,00
	<i>mediana (amp.)</i>	16,2 (35,0)	3,4 (17,0)	0,0 (0)		
BIS-11	<i>média (d.p.)</i>	79,0 (10,4)	68,7 (11,3)	57,9 (7,8)	<0,001	0,10
	<i>mediana (amp.)</i>	77,0 (39,0)	3,1 (69,0)	56,8 (32,0)		
Diagnóstico Principal	TDM	10,0 (43,5)	7,0 (77,8)	- -	-	0,08
	TB	13,0 (56,5)	2,0 (22,2)	- -		
Episódio Depressivo de subtipo Melancólico ^b	<i>n (%)</i>	11,0 (0,6)	2,0 (0,4)	- -	-	0,14

(continua)

(Continuação)

Variável		Pacientes depressivos (n=32)				Controles (n=18)		p valor (Compa- ração 3 grupos)	p valor (EP+ vs EP-)
		Com Estresse Precoce (EP+: n=23)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=9)					
Idade no Início da Doença	média (d.p.)	21,5	(8,8)	26,7	(12,1)	-	-	-	0,33
	mediana (amp.)	22,0	(37,0)	23,0	(35,0)				
Duração da doença	média (d.p.)	16,5	(11,5)	12,0	(8,8)	-	-	-	0,31
	mediana (amp.)	14,0	(38,0)	12,0	(26,0)				
Tentativa de Suicídio	n (%)	15,0	(0,7)	5,0	(0,6)	-	-	-	0.70
Número de tentativas de suicídio	média (d.p.)	1,4	(1,5)	2,4	(34)	-	-	-	0,73
	mediana (amp.)	1,0	(5,0)	1,0	(10,0)				
Antidepressivos	n (%)	20,0	(87,0)	7,0	(77,8)	-	-	-	0,60
Estabilizadores do Humor e Anticonvulsivantes	n (%)	10,0	(43,5)	5,0	(55,6)	-	-	-	0,70
Antipsicóticos	n (%)	14,0	(60,1)	6,0	(66,7)	-	-	-	1,00
Benzodiazepínicos	n (%)	14,0	(60,9)	6,0	(33,3)	-	-	-	0,24

Nota: Dados apresentados como média (desvio padrão), mediana (faixa de variação), ou frequência simples (%). IMC: Índice de Massa Corporal. ACO: anticoncepcionais orais hormonais; TRH: terapia de reposição hormonal. Teste X^2 , Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney. $^{###}p<0,001$ entre pacientes EP+ versus Controles; $^{++}p<0,01$; $^{+++}p<0,001$ entre pacientes EP- versus Controles.

4.3.2 Análise dos níveis de cortisol na saliva e no plasma de pacientes depressivos e controles saudáveis.

Conforme descrito previamente na seção 3.5, os dados de variáveis com distribuição não normal foram transformados para uma escala logarítmica de base 10. Ainda assim, mantivemos a apresentação dos dados como a média ($\pm$ desvio padrão) e mediana (faixa de variação) dos valores brutos encontrados para facilitar a interpretação.

O grupo de pacientes depressivos não apresentou diferenças comparado ao grupo controle em nenhuma das medidas de concentração de cortisol na saliva, fosse as realizadas às 22hⁱ ($Z=1,54$; $p=0,12$), Ao acordar: ($t_{(48)}=0,23$; $p=0,82$), 30 minutos após acordar ($t_{(48)}=0,89$; $p=0,38$), 60 minutos após acordar ($t_{(48)}=0,43$; $p=0,67$) às 9h00 ($Z=-0,07$; $p=0,94$) ou às 22h00 final: $Z=1,03$; $p=0,31$). A tabela 4.18 apresentam as comparações entre depressivos e

controles em diferentes momentos ao longo de um período de 24h, assim como o cálculo da área sob as curvas entre os níveis de cortisol na saliva às 22h e 9h ($AUC_{(22hi-9h)}$: $Z=0,21$; $p=0,83$), e na primeira hora após o despertar ($AUC_{(0-30'-60')}$: $t_{(48)}=0,6$; $p=0,55$).

Tabela 4.18 - Níveis basais de cortisol na saliva de pacientes depressivos e controles

Concentração de Cortisol na Saliva		Pacientes Depressivos (n=37)	Controles (n=18)	p
Às 22h do dia Inicial (22h ⁱ)	<i>média (d.p.)</i>	3,0 (1,4)	2,4 (0,9)	0,12
	<i>mediana (amp.)</i>	2,7 (7,0)	2,2 (3,1)	
Ao acordar	<i>média (d.p.)</i>	8,0 (6,2)	7,4 (4,2)	0,82
	<i>mediana (amp.)</i>	7,4 (24,9)	5,9 (14,5)	
30 minutos após acordar	<i>média (d.p.)</i>	15,5 (11,7)	16,0 (7,6)	0,38
	<i>mediana (amp.)</i>	12,1 (43,6)	13,8 (23,8)	
60 minutos após acordar	<i>média (d.p.)</i>	16,1 (9,8)	15,8 (7,3)	0,67
	<i>mediana (amp.)</i>	15,8 (50,0)	13,3 (25,1)	
Às 9h00	<i>média (d.p.)</i>	14,5 (11,5)	12,2 (5,3)	0,94
	<i>mediana (amp.)</i>	10,4 (50,1)	13,0 (17,7)	
Às 22h do dia final de coletas (22h _F) ¹	<i>média (d.p.)</i>	4,5 (2,7)	3,5 (0,8)	0,31
	<i>mediana (amp.)</i>	4,1 (9,2)	3,8 (1,9)	
$AUC_{(0-30'-60')}$	<i>média (d.p.)</i>	13,8 (7,9)	13,8 (4,9)	0,55
	<i>mediana (amp.)</i>	11,0 (31,8)	13,9 (16,1)	
$AUC_{(22hi-9h)}$	<i>média (d.p.)</i>	96,1 (64,2)	80,1 (32,4)	0,83
	<i>mediana (amp.)</i>	74,3 (284,9)	84,4 (109,9)	

Nota: Concentração de cortisol em cada medida (nmol/L). $AUC_{(22hi-9h)}$: Área sob a Curva entre os pontos 22hi e 9h. $AUC_{(0-30'-60')}$: Área sob a Curva entre os pontos Ao acordar-30 minutos-60 minutos. ¹Pacientes depressivos: n=10; Controles saudáveis: n=9.

Ao considerarmos a análise dos níveis médios de cortisol plasmático às 9h observamos que o grupo de pacientes depressivos não apresentou diferenças em comparação ao grupo de controles saudáveis ($t_{(48)}=0,57$; $p=0,57$), conforme detalhado na Figura 4.12.

Figura 4.12 - Concentração de cortisol no plasma de pacientes depressivos e controles saudáveis às 9h. Pacientes: n=32; Controles: n=18. Estão representadas as médias $\pm$ e.p.m. $p=0,53$.

Na análise qualitativa do Ritmo Circadiano (RC) observamos que 53,1% dos pacientes depressivos apresentavam características de terem perdido o RC contrastando com apenas 22,2% dos controles. A comparação entre os grupos apontou uma diferença estatisticamente significativa em relação a essa característica do funcionamento do eixo HPA ($X^2_{(1)}=4,52$; $p=0,03$). Apesar disso, não encontramos diferenças entre pacientes e controles quando avaliamos a variação relativa das concentrações de cortisol salivar entre as 22h e 9h ($Z=0,63$; $p=0,53$), ainda que os voluntários saudáveis apresentassem, em média, maior variação.

Tabela 4.19 - Medidas referentes ao Ritmo Circadiano (RC) em pacientes depressivos e controles

		Pacientes Depressivos (n=32)		Controles saudáveis (n=18)	<i>p</i>
Ritmo Circadiano (RC)	Não	21	(53,1%)	4 (22,2%)	0,03
	Sim	11	(46,9%)	14 (77,8%)	
RC% Total	<i>média (d.p.)</i>	63,8	(30,9)	71,6 (26,9)	0,53
	<i>mediana (amp.)</i>	71,1	(123)	82,1 (88,6)	

Nota: RCr%: redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante o período de avaliação dos participantes ($[(CS22hI-CS9h)/CS9h*100]$).

A análise qualitativa do fenômeno da Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) não revelou diferenças entre pacientes e voluntários saudáveis (teste exato de X^2 ; $p=0,50$). Observou-se que 71,9% dos pacientes depressivos apresentavam CAR comparados a 83% dos voluntários saudáveis. A comparação dos grupos com relação ao incremento relativo dos níveis de cortisol salivar durante a primeira hora após o acordar igualmente não apontou diferenças entre pacientes e controles ($Z=0,23$; $p=0,82$).

Tabela 4.20 - Medidas referentes à Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) em pacientes depressivos e controles

		Pacientes		Controles		p
		Depressivos (n=32)		Saudáveis (n=18)		
Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR)	Não	9	(28,1%)	3	(17%)	0,50
	Sim	23	(71,9%)	15	(83%)	
CARi% Total	<i>média (d.p.)</i>	312,5	(464,0)	249.1	(382,9)	0,82
	<i>mediana (amp.)</i>	143,6	(1875,6)	161.35	(1624,9)	

Nota: CARi% total: média do incremento relativo de cortisol entre os níveis ao acordar e o pico da resposta de cortisol ao acordar (CAR) dos participantes avaliados.

4.3.3 Efeitos do estresse precoce nos níveis basais de cortisol salivar e plasmático em pacientes depressivos e controles saudáveis.

A comparação dos níveis de cortisol na saliva entre os grupos avaliados revelou diferenças na primeira amostra coletada às 22 horas ($X^2_{(2)} = 8,50$; $p=0,01$). Os pacientes Depressivos EP+ apresentaram aumento dos níveis de cortisol salivar em relação ao grupo EP- ($p=0,04$) e uma tendência de diferença na comparação com o grupo controle saudável ($p=0,06$). Nas demais medidas avaliadas não foram encontradas diferenças entre os grupos (Ao acordar: $X^2_{(2)}=0,28$; $p=0,87$; 30 minutos: $X^2_{(2)}=0,99$; $p=0,61$; 60 minutos: $X^2_{(2)}=3,61$; $p=0,16$; às 9h: $X^2_{(2)}=0,50$; $p=0,78$; às 22hFinal: $X^2_{(2)}=1,32$; $p=0,52$; AUC(0-30-60): $X^2_{(2)}=1,37$; $p=0,50$; AUC(22hⁱ-9h): $X^2_{(2)}= 1,15$; $p=0,56$; Cortisol plasmático: $X^2_{(2)}=2,19$; $p=0,33$). O conjunto dos dados resultante da avaliação dos níveis de cortisol na saliva e no plasma é apresentado detalhadamente nas figuras 4.13 e 4.14 e na tabela 4.21.

Figura 4.13 - Concentração de cortisol na saliva de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles. (A) Curva ao longo do tempo a partir da primeira coleta às 22h e (B) Especificamente às 22h. Pacientes depressivos EP+: n=23; Depressivos EP-: n=9; Controles: n=18. Estão representadas as médias $\pm$ e.p.m. *p=0,04 entre pacientes EP+ e EP-; p=0,06 entre pacientes EP+ e controles

Figura 4.14 - (A) Área sob a curva entre os momentos 22hⁱ e 9h e (B) sob os pontos Ao acordar, 30 minutos e 60 minutos após em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis. Pacientes depressivos EP+: n=23; Depressivos EP-: n=9; Controles: n=18: Estão representadas (A) as áreas sob a curva dos níveis de cortisol salivar às 22hⁱ e 8h e (B) no momento ao acordar, 30 minutos e 60 minutos depois de pacientes depressivos e controles $\pm$ e.p.m.

Tabela 4.21 - Níveis basais de cortisol em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles

		Pacientes Depressivos (n=37)				Controles Saudáveis (n=18)		p
Concentração de Cortisol na Saliva ou Plasma		Com Estresse Precoce (EP+: n=23)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=9)				
Às 22h do dia Inicial (22h ⁱ)	média (d.p.)	3,3	(1,5)	2,2	(0,8)	2,4	(0,9)	0,01
	mediana (faixa)	3,0	(7,0)	1,7	(2,4)	2,2	(3,1)	
Ao acordar	média (d.p.)	8,0	(5,5)	8,2	(8,2)	7,4	(4,2)	0,87
	mediana (amp.)	8,1	(23,5)	6,6	(24,9)	5,9	(14,5)	
30 minutos após acordar	média (d.p.)	16,2	(12,1)	13,8	(11,3)	16,0	(7,6)	0,61
	mediana (amp.)	12,6	(42,4)	11,8	(33,8)	13,8	(23,8)	
60 minutos após acordar	média (d.p.)	17,7	(10,4)	11,8	(6,8)	15,8	(7,3)	0,16
	mediana (amp.)	17,1	(48,8)	10,9	(23,3)	13,3	(25,1)	
Às 9h00	média (d.p.)	15,8	(12,6)	11,2	(7,5)	12,2	(5,3)	0,78
	mediana (amp.)	9,8	(50,1)	10,9	(23,3)	13,0	(17,7)	
Às 22h do dia final de coletas (22 _F) ¹	média (d.p.)	4,5	(2,8)	4,2	-	3,5	(0,8)	0,52
	mediana (amp.)	4,0	(9,2)	4,2	(0,0)	3,8	(1,9)	
AUC (0-30'-60')	média (d.p.)	14,5	(7,7)	11,9	(8,4)	13,8	(4,9)	0,50
	mediana (amp.)	12,2	(29,5)	9,9	(25,8)	13,9	(16,1)	
AUC (22h ⁱ -9h)	média (d.p.)	104,9	(70,4)	73,6	(39,7)	80,1	(32,4)	0,56
	mediana (amp.)	74,7	(284,9)	73,9	(123,9)	84,4	(109,9)	
Cortisol Plasmático às 9h00	média (d.p.)	494,3	(268,1)	569,7	(251,3)	530,2	(214,4)	0,33
	mediana (amp.)	400,1	(1026)	551,8	(800,1)	496,6	(860,8)	

Nota: Concentração de cortisol em cada medida (nmol/L). AUC (22hⁱ-9h): Área sob a Curva entre os pontos 22hⁱ e 9h. AUC (0-30'-60'): Área sob a Curva entre os pontos Ao acordar-30 minutos-60 minutos; ¹EP+: n=9; EP-: n=1; Controles saudáveis: n=9. *p<0.05.

Encontramos uma diferença significativa na comparação qualitativa do RC entre os grupos de pacientes EP+, EP- e controles saudáveis em relação à quantidade de indivíduos com Ritmo Circadiano (RC) preservado ($X^2_{(2)}=6,53$; $p=0,04$). Observamos uma maior proporção de indivíduos que perderam o RC entre os pacientes EP+ (60,9%) contrastando significativamente com 22,2% dos voluntários saudáveis ($X^2_{(1)}=6,12$; $p=0,01$).

A análise da variação relativa dos níveis de cortisol entre as 22h e às 9h (RC%) não apontou diferenças entre os participantes controle e pacientes depressivos, independente da história de estresse precoce ($X^2_{(2)}=0,84$; $p=0,66$).

Tabela 4.22 - Medidas referentes ao Ritmo Circadiano (RC) em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.

		Pacientes Depressivos				Controles Saudáveis		p
		Com estresse precoce (EP+: n=28)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=9)		(n=18)		
Ritmo Circadiano (RC)	Não	14	(60,9%)	3	(33,3%)	4	(22,2%)	0,04
	Sim	9	(39,1%)	6	(66,7%)	14	(77,8%)	
RC% Total	média (d.p.)	63,2	(30,4)	65,4	(34,1)	71,6	(26,9)	0,66
	mediana (amp.)	69,8	(123,4)	76,9	(93,0)	82,2	(88,6)	

Nota: RCr%: redução relativa das concentrações de cortisol salivar durante o período de avaliação dos participantes ($[(CS22hI-CS9h)/CS9h*100]$).

Observamos que a maioria dos pacientes depressivos EP+ (78,3%) assim como a maior parte dos controles (83,3%) apresentavam Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR). Enquanto que apenas 55,6% dos pacientes EP- apresentaram a CAR. Apesar desse achado, não encontramos diferenças significativamente estatísticas na comparação entre os três grupos (teste exato de X^2 ; $p=0,31$). Considerando o incremento relativo dos níveis de cortisol na primeira hora após o acordar, também não encontramos diferenças entre os grupos avaliados ($X^2_{(2)}= 1,35$; $p=0,51$).

Tabela 4.23 - Medidas referentes à Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR) em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis.

		Pacientes Depressivos				Controles Saudáveis		p
		Com estresse precoce (EP+: n=28)		Sem Estresse Precoce (EP-: n=9)		(n=18)		
Resposta de Cortisol ao Acordar (CAR)	Não	5	(21,7%)	4	(44,4%)	3	(16,7%)	0,31
	Sim	18	(78,3%)	5	(55,6%)	15	(83,3%)	
CARi% Total	média (d.p.)	332,3	(471,3)	262,0	(468,5)	263,4	(375,7)	0,51
	mediana (amp.)	169,8	(1875)	66,0	(1473)	161,4	(1624)	

Nota: CARi%: média do incremento relativo de cortisol entre os níveis ao acordar e o pico da resposta de cortisol ao acordar (CAR) dos participantes avaliados.

4.3.4 Influência do estresse precoce na associação entre o funcionamento neuropsicológico e os níveis de cortisol na depressão

Na avaliação da associação entre o funcionamento do eixo HPA e o desempenho neuropsicológico foram avaliadas as correlações entre os níveis de cortisol salivar noturno

(amostra inicial coletada às 22h), a concentração ao acordar, a área sob a curva dos níveis de cortisol na saliva ao acordar, 30 minutos e 60 minutos depois (AUC 0-30'-60'), área sob a curva dos níveis de cortisol na saliva entre as 22h e as 9h (AUC 22hⁱ-9h), o incremento relativo de cortisol na Resposta de Cortisol Ao Acordar (CARI%) e a redução relativa de cortisol salivar no Ritmo Circadiano (RC%) com as medidas dos testes neuropsicológicos administrados aos participantes. As principais correlações estatisticamente significantes entre os pacientes depressivos com estresse precoce (EP+) e sem estresse precoce (EP-) estão apresentadas nas figuras 4.15 a 4.18. As demais correlações calculadas para cada grupo foram detalhadas na tabela B.1, para pacientes EP+ e B.2, para pacientes EP-, no apêndice B.

Figura 4.15 - Correlações entre as medidas do cortisol noturno e relacionadas ao RC do eixo HPA e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+). (n= 23) No eixo X são apresentados as medidas de funcionamento do eixo HPA, sendo concentração de cortisol às 22hi, RC%, AUC 0-30'-60', e ao acordar. No eixo Y estão apresentadas as variáveis de testes neuropsicológicos que apresentaram correlações significantes ($p<0,05$). ρ : Coeficiente de correlação de Spearman.

Figura 4.16 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo HPA pela manhã e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+). (n= 23) No eixo X são apresentados as medidas de funcionamento do eixo HPA, sendo concentração de cortisol às 22hi, RC%, AUC 0-30'-60', e ao acordar. No eixo Y estão apresentadas as variáveis de testes neuropsicológicos que apresentaram correlações estatisticamente significativas ($p<0,05$). ρ : Coeficiente de correlação de Spearman.

Entre os pacientes depressivos com estresse precoce, as medidas de funcionamento do eixo HPA apresentaram correlações estatisticamente significantes com os escores de desempenho neuropsicológico referentes à aprendizagem verbal, memória de trabalho,

atenção sustentada e alternância atencional, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e QI de execução. Observamos que o aumento dos níveis de cortisol na saliva às 22h, assim como as menores variações relativas do Ritmo Circadiano (RC%), estiveram moderadamente associados ao aumento de respostas perseverativas no teste Wisconsin de Classificação de Cartas - WCST ($p=0,52$; $p=0,01$ e $p=0,61$; $p=0,002$, respectivamente). O índice RC% apresentou também uma correlação positiva moderada com o tempo para completar o cartão 3, de estímulos incongruentes do teste de Stroop ($p=0,42$; $p=0,048$).

Por sua vez, a área sob a curva dos níveis de cortisol na primeira hora após o despertar apresentou correlação positiva com o aumento do número de sequências corretas na parte inversa do teste Dígitos ($p=0,56$; $p=0,005$) e com o aumento do escore de QI de execução ($p=0,56$; $p=0,005$). A AUC 0-30'-60' apresentou também correlações negativas com o aumento no tempo para completar tanto a parte A quanto a parte B do teste de Trilhas Coloridas - CTT ($p=-0,61$; $p=0,002$ e $p=-0,51$; $p=0,01$ respectivamente) assim como com a elevação do escore de interferência no teste de Stroop ($p=-0,48$; $p=0,02$). Finalmente, a elevação dos níveis de cortisol ao acordar foi positivamente correlacionada com o total de palavras aprendidas no teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey - RAVLT ($p=0,50$; $p=0,01$). Não foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre o incremento relativo da CAR e as medidas de desempenho neuropsicológico de pacientes EP+.

Considerando os pacientes depressivos sem estresse precoce, encontramos correlações fortes e estatisticamente significantes entre as medidas de funcionamento do eixo HPA e as variáveis neuropsicológicas referentes ao desempenho de memória de reconhecimento verbal, memória visuoespacial, memória de trabalho, atenção sustentada e alternância atencional, além de controle inibitório.

Nos pacientes EP-, a concentração de cortisol às 22hⁱ apresentou correlações fortes e negativas com o tempo necessário para completar o cartão 3, de estímulos incongruentes, ($p=0,86$; $p=0,003$) assim como o escore de interferência do teste de Stroop ($p=0,85$; $p=0,003$). Por sua vez, o incremento relativo da CAR (CARi%) apresentou uma correlação negativa bastante forte com a melhora no desempenho de memória de trabalho, indicada pelo maior número de sequências corretas na parte indireta do teste Dígitos ($p=-0,95$; $p<0,001$). Os níveis de cortisol ao acordar apresentaram correlações positivas fortes com o número de palavras reconhecidas no teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey - RAVLT ($p=0,79$; $p=0,01$) e com o número de sequências corretas na parte indireta do teste Dígitos ($p=0,74$; $p=0,02$). Além disso, o cortisol ao acordar apresentou uma correlação negativa forte com o tempo necessário para completar a parte A do teste de Trilhas Coloridas - CTT ($p=-0,84$; $p=0,005$).

Figura 4.17 - Correlações entre as medidas do cortisol os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-). (n= 23) No eixo X são apresentados as medidas de funcionamento do eixo HPA, sendo concentração de cortisol às 22hⁱ e AUC 22h-9h. No eixo Y estão apresentadas as variáveis de testes neuropsicológicos que apresentaram correlações estatisticamente significativas ($p < 0,05$). ρ : Coeficiente de correlação de Spearman.

Figura 4.18 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo HPA e os escores de testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP). (n= 9) No eixo X são apresentados as medidas de funcionamento do eixo HPA, sendo concentração de cortisol ao acordar, AUC 0-30'-60' e CARi%. No eixo Y estão apresentadas as variáveis de testes neuropsicológicos que apresentaram correlações significativas ($p<0,05$). ρ : Coeficiente de correlação de Spearman.

A área sob a curva dos níveis de cortisol entre o acordar, 30 minutos e 60 minutos depois apresentou correlações positivas fortes com o número de palavras reconhecidas no RAVLT ($\rho=0,75$; $p=0,02$) e com o número de itens corretos no desenho de memória do teste

da Figura Complexa de Rey - FCR ($p=0,78$; $p=0,01$). Encontramos também uma correlação negativa forte entre a AUC 0-30'-60' e o tempo para completar a parte B do CTT ($p=-0,78$; $p=0,01$). Finalmente, a área sob a curva dos níveis de cortisol entre as 22h e 9h apresentou uma correlação positiva forte com a melhora da qualidade do desenho de memória do teste FCR, indicada pelo aumento do número de itens corretos ($p=0,78$; $p=0,01$). Não encontramos correlações estatisticamente significantes entre os escores dos testes neuropsicológicos e as medidas de cortisol plasmático e a redução relativa do Ritmo Circadiano nos pacientes depressivos EP-.

4.4 Estudo IV: Estudo das associações entre o temperamento afetivo e o funcionamento neuropsicológico de pacientes depressivos de acordo com a história de estresse precoce

Avaliação do temperamento afetivo de pacientes depressivos e controles saudáveis, assim como das suas correlações com as medidas de desempenho neuropsicológico foi realizada na amostra de 50 participantes já descrita previamente no item 4.3.1. Foram avaliados 18 voluntários saudáveis e 37 pacientes depressivos, sendo 28 com história de estresse precoce (EP+) e 9 sem história de estresse precoce (EP-).

4.4.1 Influência da ocorrência de estresse precoce no temperamento afetivo de pacientes depressivos e controles saudáveis.

A análise do temperamento afetivo entre os três grupos revelou diferenças significativas entre os escores obtidos nas diversas subescalas da TEMPS-Rio, conforme detalhado na tabela 6.10. As diferenças encontradas foram referentes aos temperamentos depressivo ($X^2=36,08$; $p<0,001$), ciclotímico ($X^2=34,28$; $p<0,001$), irritável ($X^2=27,20$; $p<0,001$), ansioso ($X^2=32,12$; $p<0,001$) e preocupado ($X^2=35,55$; $p<0,001$). Surpreendentemente, não foram observadas diferenças entre os grupos no escore médio de temperamento hipertímico ($X^2=5,08$; $p=0,08$).

Tabela 4.24 - Escores referentes aos temperamentos afetivos avaliados pela TEMPS-Rio em pacientes depressivos com ou sem estresse precoce e controles saudáveis

Temperamento Afetivo		Pacientes depressivos (n=32)		Controles Saudáveis (n=18)	p	Contrastes
		Com Estresse Precoce (EP+) (n=23)	Sem Estresse Precoce (EP-) (n=9)			
Depressivo	média (d.p.)	77,7 (19,6) ^{###}	66,7 (26,5) ⁺⁺⁺	0,7 (2,9)	<0,001	EP+ e EP- > HC
	mediana (amp.)	87,5 (75,0)	75,0 (62,5)	0,0 (12,5)		
Ciclotímico	média (d.p.)	82,6 (17,2) ^{###}	77,8 (25,6) ⁺⁺⁺	4,9 (6,3)	<0,001	EP+ e EP- > HC
	mediana (amp.)	87,5 (50,0)	87,5 (87,5)	0,0 (12,5)		
Irritável	média (d.p.)	65,8 (27,0) ^{### a}	36,1 (33,9)	10,4 (10,7)	<0,001	EP+ > HC
	mediana (amp.)	75,0 (87,5)	37,5 (87,5)	12,5 (37,5)		
Hipertímico	média (d.p.)	38,0 (27,6) ^{###}	41,7 (26,5)	56,9 (24,7)	0,08	ns
	mediana (amp.)	25,0 (100,0)	50,0 (62,5)	62,5 (87,5)		
Ansioso	média (d.p.)	67,4 (24,9) ^{###}	72,2 (15,0) ⁺⁺⁺	11,8 (12,5)	<0,001	EP+ e EP- > HC
	mediana (amp.)	75,0 (75,0)	75,0 (50,0)	12,5 (37,5)		
Preocupado	média (d.p.)	89,6 (18,0) ^{###}	88,9 (14,5) ⁺⁺⁺	14,4 (17,6)	<0,001	EP+ e EP- > HC
	mediana (amp.)	100,0 (60,0)	100,0 (40,0)	10,0 (60,0)		

Nota: Dados apresentados como média ($\pm$ d.p.) em cada uma das subescalas de temperamentos avaliados pela TEMPS-Rio. Teste Kruskal-Wallis seguido de pós-teste de acordo com Dunn e correção de Bonferroni; ^{###}p<0,001 entre pacientes EP+ versus Controles saudáveis; ⁺⁺⁺p<0,001 entre pacientes EP- versus Controles saudáveis. ^a p=0,08 entre pacientes EP+ versus EP-.

As avaliações post-Hoc demonstraram que no grupo de pacientes depressivos EP+ os escores de temperamento depressivo (p<0,001), ciclotímico (p<0,001), irritável (p<0,001), ansioso (p<0,001) e preocupado (p<0,001) foram maiores comparados aos controles saudáveis. Encontramos também uma tendência de diferença quando pacientes EP+ foram comparados aos EP-, sugerindo elevação dos escores de temperamento irritável para o primeiro grupo (p=0,08). Por sua vez, os pacientes depressivos EP- também apresentaram maiores escores nos temperamentos depressivo (p<0,001), ciclotímico (p<0,001), ansioso (p<0,001) e preocupado (p<0,001) comparativamente aos controles. Contudo, os pacientes EP- e controles saudáveis não se diferenciaram quanto aos escores de temperamento irritável (p=0,17).

4.4.2 Avaliação das correlações entre o temperamento afetivo e as medidas de desempenho neuropsicológico na depressão combinada à história de estresse precoce.

A análise das correlações entre os escores das subescalas de temperamento da TEMPS-Rio e as variáveis de desempenho nos testes neuropsicológico foi realizada para a amostra de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce (EP+ e EP-) descrita no item 4.3.1. As correlações estatisticamente significantes para cada um dos grupos são apresentadas, respectivamente, nas figuras 4.17 e 4.18. Os resultados de todas as correlações calculadas estão detalhados na tabela A.1 referente aos pacientes depressivos com estresse precoce e tabela A.2 referente aos pacientes depressivos sem estresse precoce no apêndice A.

Figura 4.19: Correlações entre a escala TEMPS-Rio e os testes neuropsicológicos em pacientes depressivos com estresse precoce (EP+). (n= 23) No eixo X são apresentados os escores de temperamentos afetivos depressivo, ciclotímico, irritável e preocupado. No eixo Y estão distribuídas as medidas neuropsicológicas que apresentaram correlações significativas. RAVLT: teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; FCR: Teste da Figura Complexa de Rey; WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas; WAIS: Escala Wechsler de de Inteligência para adultos. ρ : Coeficiente de Correlação de Spearman..($p < 0,05$).

Entre os pacientes depressivos com estresse precoce, as correlações significantes foram identificadas com relação aos temperamentos depressivo, ciclotímico, ansioso, irritável e preocupado. O aumento dos escores do temperamento depressivo se associou à piora na memória visual (Desenho de memória no teste FCR: $r=-0,55$; $p=0,006$) e no QI de execução ($r=0,55$; $p=0,007$). Por sua vez, os escores mais altos do temperamento ciclotímico e irritável se relacionaram moderadamente à pior performance na parte direta do teste Dígitos (respectivamente, $r=-0,42$; $p=0,44$; e $r=-0,60$; $p=0,002$). O temperamento irritável apresentou correlação negativa e moderada também com o número de categorias completas no teste Wisconsin de Classificação de Cartas ($r=-0,54$; $p=0,008$). Por outro lado, a elevação na escala de temperamento ansioso se correlacionou com o pior desempenho de memória verbal tardia, indicado pela diminuição de palavras recordadas na tentativa A7 do RAVLT ($r=0,49$; $p=0,02$). Já o aumento do escore de temperamento preocupado foi associado ao mesmo tempo à piora na memória verbal imediata (tentativa A6 do RAVLT: $r=-0,43$; $p=0,04$) e a diminuição do QI verbal ($r=-0,44$; $p=0,03$). As correlações entre o escore de temperamento hipertímico e as medidas de desempenho neuropsicológico dos pacientes depressivos com estresse precoce não apresentaram significância estatística ($p>0,05$).

Figura 4.20 - Correlações entre a escala TEMPS-Rio e os testes neuropsicológicos em pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-). (n= 9) No eixo X são apresentados os escores de temperamentos afetivos ansioso, ciclotímico e preocupado. No eixo Y estão distribuídas as medidas neuropsicológicas que apresentaram correlações significativas ($p < 0,05$). FCR: Teste da Figura Complexa de Rey. CTT: Teste de Trilhas Coloridas. WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. ρ : Coeficiente de Correlação de Spearman.

Uma vez considerando os pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-), encontramos correlações estatisticamente significantes referentes aos escores das subescalas de temperamento ansioso, ciclotímico e preocupado, conforme detalhado na Figura 4.18. Entre os pacientes EP-, houve associação positiva moderada entre o aumento dos escores do temperamento ansioso e o número de respostas perseverativas no teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) ($r=0,69$; $p=0,40$), assim como entre a elevação do temperamento ciclotímico e o número de palavras produzidas em uma tarefa de fluência verbal ($r=0,69$; $p=0,04$). Por outro lado, a maior intensidade de temperamento preocupado foi relacionada ao melhor desempenho de memória visual ($r=0,71$; $p=0,03$), indicado pelo aumento do escore do desenho de memória no teste da Figura Complexa de Rey, e de busca visual ($r=-0,71$; $p=0,03$), esta última indicada pela associação negativa com o tempo necessário para concluir a prova. Não foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre os escores de temperamento irritável e hipertímico e as medidas de desempenho neuropsicológico para os pacientes depressivos sem estresse precoce.

5.1 Prevalência da história de estresse precoce em uma amostra de pacientes depressivos e seu impacto na caracterização do quadro psiquiátrico

Nosso estudo partiu de uma amostra de conveniência a partir do recrutamento de pacientes depressivos em atendimento nos serviços de psiquiatria do Hospital de Clínicas da FMRP e voluntários saudáveis pertencentes à comunidade. Dividimos a amostra de pacientes em dois subgrupos de acordo com a história de estresse precoce investigada pelo Questionário de Traumas na Infância - CTQ. Ao examinarmos a prevalência da história de estresse precoce entre os pacientes depressivos, observamos que 72,7% da nossa amostra clínica haviam sofrido maus tratos durante a infância, *versus* 27,3% de pacientes que não tinham estresse precoce.

A alta prevalência de história de estresse precoce entre pacientes psiquiátricos e especialmente pacientes com quadros depressivos vem sendo bem documentada pela literatura internacional. Nesse sentido, nossos achados estão em concordância com estudos semelhantes conduzidos no Brasil e em outros países. Martins et al. (2014) avaliaram a associação entre os subtipos de estresse precoce e o diagnóstico psiquiátrico em 81 pacientes adultos em regime de semi-internação e demonstraram que 71,6% dos pacientes apresentavam história de maus tratos grave. O estudo de Sar, Akyüz, Kundakçi, Kiziltan, e Dogan (2004) encontrou que 89,5% dos pacientes com transtorno conversivo avaliados apresentaram história de eventos traumáticos na infância e adolescência associada a pelo menos um diagnóstico psiquiátrico.

Uma revisão sistemática da literatura conduzida por Martins, Tofoli, Baes e Juruena (2011) apontou que a exposição a situações de maus tratos na infância é preditora de transtornos psiquiátricos na vida adulta, particularmente de transtornos de humor e transtorno de personalidade borderline. Em complemento, Carr et al. (2013) realizaram um levantamento a respeito da associação dos subtipos específicos de maus tratos na infância com diferentes transtornos psiquiátricos. De acordo com esses autores, o abuso físico, sexual e as formas de negligência se relacionaram com transtornos de humor e de ansiedade. Por outro lado, abuso emocional foi associado aos transtornos de personalidade e esquizofrenia. Já a negligência física se correlacionou aos transtornos de personalidade, porém, esse último subtipo de estresse precoce ter apresentado as associações mais fracas. Corroborando esses dados, um estudo prospectivo conduzido em longo prazo mostrou resultados de que o abuso físico e

negligência na infância foram associados com o aumento de 1.5 no risco para desenvolver depressão ao longo da vida (Widom, DuMont, & Czaja, 2007).

Considerando os subtipos de estresse precoce relacionados a maus tratos infantis, no nosso estudo encontramos com maior frequência casos de negligência e abuso emocional, seguidos por negligência física, abuso físico e, em último lugar, abuso sexual. Sendo assim, nossos resultados se assemelharam aos de Martins et al., 2014, que observaram maior prevalência relatos de abuso emocional, negligência física e emocional, contrastando com a menor porcentagem de maus tratos relacionados a abuso físico e abuso sexual entre pacientes psiquiátricos em regime de semi-internação. Cabe destacar que, dentre todos os subtipos de estresse precoce, identificamos uma menor prevalência de casos de abuso sexual e abuso físico entre os pacientes avaliados. Geralmente esses tipos de maus tratos são os que mais recebem publicidade quando se aborda a prevenção e o impacto dos maus tratos na infância (Manning & Cheers, 1995). A respeito dessa questão, Teicher e seus colaboradores (2003) argumentam que o maior enfoque no abuso sexual e abuso físico, especialmente quando este é grave, foi reforçado por estudos que sugeriam que os subtipos de abuso produzem efeitos duradouros no desenvolvimento encefálico. Entretanto, apesar do abuso sexual estar sob o foco de muitas análises como um fator de risco para doenças psiquiátricas, o estudo dos maus tratos emocionais parece ser mais limitado. (Teicher et al., 2006). Enquanto o abuso emocional engloba várias formas de maus tratos infantis, é geralmente a agressão verbal que recebe menos atenção como uma forma específica de abuso. O estudo de Martins et al. (2014) demonstrou que dentre os subtipos de maus tratos na infância, o abuso emocional foi positivamente associado com transtornos psiquiátricos na vida adulta, particularmente depressão. Além disso, essa modalidade de maus tratos na infância parece estar relacionado a maior gravidade de sintomas depressivos, ansiosos, de desesperança, ideação suicida e impulsividade (Martins et al., 2014). Em complemento, sugeriu-se que o abuso emocional possa ter consequências mais duradouras comparado a outras formas de abuso (Ney, 1987). Adicionalmente, a combinação do abuso emocional ao abuso físico e negligências produz desfechos mais graves (Ney, Fung, Wickett, 1994)

Tendo em vista a sobreposição de subtipos de estresse precoce, nossos resultados mostraram que mais de dois terços dos pacientes EP+ acumulavam a ocorrência de 3 ou mais subtipos de maus tratos. A co-ocorrência de múltiplas formas de maus tratos na infância é comum, e estudos apresentam taxas que variam amplamente de 3% a 55% (Widom et al, 2007; Brown & Anderson, 1991). Teicher e seus colaboradores (2006) demonstraram que a exposição a múltiplas formas de abuso foi associada com o aumento do tamanho do efeito do

estresse precoce sobre o desenvolvimento de quadros psiquiátricos. Além disso, estudos sugeriram que a gravidade das psicopatologias é ampliada quando são considerados os efeitos combinados da exposição a mais de uma forma de maus tratos na infância (Dube, Anda, Felitti, Chapman, Williamson & Giles, 2001; Edwards, Holden, Felitti & Anda, 2003). Nesse sentido, parece haver uma relação dose-resposta entre a exposição a estresse precoce e consequências mais graves ao longo da vida. Macfie, Cicchetti & Toth (2001) demonstraram que a combinação da exposição a múltiplas formas de trauma à gravidade e à cronicidade das adversidades durante o desenvolvimento foi preditiva de psicopatologias subsequentes.

Apesar da história marcante de estresse durante o desenvolvimento, os pacientes EP+ avaliados neste estudo não se diferenciaram dos pacientes EP- quanto às características sociodemográficas e clínicas na vida adulta. No nosso observamos predomínio de mulheres, com idade em torno dos 40 anos, escolaridade equivalente a pelo menos o ensino médio incompleto e peso classificável como obesidade de grau I. Além disso, observamos na nossa amostra de pacientes que a maioria possuía alguma doença clínica comórbida, já haviam tentado suicídio anteriormente, com número semelhante de tentativas entre os grupos, haviam recebido tratamento prévio de saúde mental antes de atenderem ao serviço de psiquiatria em que foram convidados a participar deste estudo, possuíam história familiar de transtornos psiquiátricos e ambos os grupos eram iguais em relação ocorrência anterior de internações psiquiátricas. Encontramos equivalência entre os grupos também no diagnóstico principal dos pacientes avaliados. A frequência de casos de Transtorno Depressivo Maior e Transtorno Bipolar não se diferenciou entre os grupos EP+ e EP-, assim como o subtipo do Episódio Depressivo Atual e a apresentação de sintomas psicóticos.

No campo das variáveis clínicas, não encontramos diferenças entre os grupos de pacientes depressivos EP+ e EP- ao analisarmos a gravidade da sintomatologia psiquiátrica. Sendo assim nosso estudo fornece evidências de que a história de estresse precoce pode não influenciar a gravidade de sintomas depressivos avaliados clinicamente ou segundo o próprio paciente, de ansiedade, desesperança, ideação suicida e impulsividade. Nossos resultados foram semelhantes aos descritos por Tofoli e seus colaboradores (2012) que igualmente não observaram diferenças entre os grupos de pacientes depressivos com estresse precoce e sem estresse precoce na admissão de um serviço de semi-internação psiquiátrica. Entretanto, as diferenças entre os grupos de pacientes são marcantes na resposta ao tratamento após 60 dias, com pior resposta para os pacientes com depressão combinada à história de estresse precoce (Tofoli et al., 2012).

Paralelamente, quando os grupos de pacientes foram comparados aos controles saudáveis, encontramos diferenças em todas as escalas adotadas para avaliar a gravidade da sintomatologia depressiva. Esse resultado era esperado, em função dos critérios de inclusão e exclusão definidos para cada grupo, e demonstra através das escalas de avaliação psiquiátrica que os voluntários saudáveis estavam livres de sintomas. Conforme o delineamento deste estudo, os voluntários do grupo controle foram admitidos após uma triagem minuciosa para descartar qualquer história de doença psiquiátrica. Por outro lado os pacientes elegíveis para a pesquisa deveriam apresentar gravidade ao menos moderada de sintomas depressivos, de acordo com a escala de avaliação de depressão GRID de Hamilton (GRID-HAMD₂₁), considerada padrão ouro para esse tipo de avaliação (DRSST, 2003).

Cabe destacar que os pacientes incluídos neste estudo estavam em vigência de um episódio depressivo apesar do uso de medicamentos antidepressivos. Além disso, dada a característica terciária da instituição onde os pacientes foram recrutados, o grupo clínico foi constituído por indivíduos com quadros psiquiátricos mais complexos. Especialmente, os pacientes apresentavam algum grau de resistência a tratamento uma vez que foram admitidos para atendimento nos serviços de psiquiatria do HC/FMRP-USP onde a pesquisa foi realizada, após não responderem ao tratamento oferecido nos níveis de atenção primária e secundária.

Tendo em vista as características peculiares da amostra deste estudo, observamos que o número de comorbidades psiquiátricas, de doenças clínicas, tentativas de suicídio, assim como o número de pacientes apresentando sintomas psicóticos, internações prévias e com história familiar de doença psiquiátrica foi igualmente elevado nos dois grupos de pacientes independentemente da história de estresse precoce.

Considerando particularmente a influência do estresse precoce na ocorrência de comorbidades psiquiátricas associadas à depressão, consideramos que possa ter havido um efeito teto na análise quantitativa dessa variável na comparação de pacientes EP+ e EP-. Em contraste, trabalhos anteriores observaram maior número de comorbidades entre pacientes que sofreram abuso ou negligência (Widom, DuMont & Czaja, 2007). Conforme descrito por Martins et al. (2011), o estresse precoce aumentaria a vulnerabilidade especialmente para o desenvolvimento de transtornos de humor e de personalidade. Sendo assim, parece razoável considerar que o risco para outros transtornos psiquiátricos seja igualmente elevado. Por exemplo, uma hipótese comum no campo dos maus tratos infantis tem sido a de que indivíduos que sofreram abusos e negligências recorrem ao álcool em uma tentativa de “auto-medicação” (Wilson & Widom, 2010). De modo complementar, foi proposto que os problemas sociais e interpessoais associados à dependência de álcool aumentam o risco de

indivíduos desenvolverem depressão (Schuckit, Smith & Kalmijn, 2013). Por outro lado, o uso de substâncias e álcool pode representar uma tentativa de atenuar os sintomas de outros transtornos psiquiátricos incluindo a depressão, criando-se um ciclo vicioso (Widom et al., 2007).

Em paralelo, nosso estudo apontou que os pacientes depressivos com estresse precoce apresentaram os primeiros sintomas de depressão em idade inferior aos pacientes sem estresse precoce. Esses achados concordam com estudos anteriores apontando que os indivíduos que sofreram maus tratos na infância apresentam início da depressão mais precoce comparado a outros pacientes depressivos (Widom et al., 2007). Evidências nesse sentido sugerem que a maior duração da doença possa estar associada ao aumento no número de recorrência de sintomas entre esses pacientes. Infelizmente no nosso estudo não foi possível determinar o número de episódios depressivos ocorridos ao longo da vida dos pacientes avaliados, uma vez que os mesmos falharam em fornecer de informações precisas a esse respeito. Estudos como os de Mueller et al. (1999) e Solomon et al. (1997) fornecem evidências de que o número de episódios depressivos aumentam proporcionalmente as taxas de recorrência de depressão. Em complemento, foi demonstrado que episódios recorrentes de depressão reduzem a efetividade das medicações antidepressivas (Kaymaz et al., 2008).

Por si só, a história de maus tratos na infância tem sido apontada como um moderador importante da resposta terapêutica na depressão, diminuindo as chances de pacientes depressivos apresentarem resposta a tratamentos psicoterápicos ou medicamentosos (Harkness, Bagby & Kennedy, 2012). Lynskey (1998) demonstrou que o tratamento e o manejo de indivíduos adultos com história de abusos e negligências na infância são influenciados também pelo aumento das comorbidades nesses sujeitos. Em consequência, ainda que a história de estresse precoce não tenha sido associada a maior número de comorbidades psiquiátricas, é plausível pensar que os pacientes depressivos com história de estresse precoce avaliados neste estudo apresentam pior prognóstico comparado aos pacientes depressivos sem essa característica.

5.2 Desempenho neuropsicológico de pacientes com depressão e as contribuições do estresse precoce.

Os sintomas da esfera cognitiva são queixas muito comuns em pacientes depressivos e incluem, por exemplo, auto depreciação, dificuldade de se concentrar, indecisão, delírios de culpa. Apesar desse tipo de sintomas ter sido descrito há muito tempo (Davison, 2006), a sua relevância permanece até hoje visto que figuram entre os critérios de diagnóstico do DSM 5 (APA, 2013). Sendo assim, inúmeros estudos tem sido conduzidos a fim de esclarecer a natureza e a gravidade dos sintomas cognitivos nos transtorno depressivos (Beblo et al., 2011).

No nosso estudo, os pacientes depressivos avaliados apresentaram déficits abrangentes no desempenho neuropsicológico relacionado às funções de memória, atenção funcionamento executivo e inteligência. Nossos achados corroboram estudos anteriores que descreveram déficits neuropsicológicos globais em pacientes com depressão (Lim et al., 2013; Porter, R.J., Bourke & Gallagher, 2007; Zakzanis et al., 1999). Em contraste, alguns estudos reportaram diferenças mínimas ou não encontraram diferenças no desempenho neuropsicológico entre pacientes depressivos e controles saudáveis (Castaneda et al., 2008; Grant, Thase & Sweeney, 2001).

A respeito desses achados conflitantes, existe uma controvérsia quanto à natureza global ou específica dos déficits cognitivos observados na depressão (Fischer et al., 2008). No presente estudo, ainda que os nossos resultados tenham apontado déficits em todos os domínios cognitivos gerais para os pacientes depressivos, não encontramos diferenças significativas entre pacientes e controles nos subdomínios de memória visual imediata assim como de QI verbal.

No campo da memória, observamos prejuízo na aprendizagem de listas de palavras, na memória imediata e de longo prazo verbal. No entanto, a memória visuoespacial não diferiu dos controles. Esse último resultado contraria os achados de Behnken et al. (2010) que verificaram comprometimento da função de memória não-verbal na condição tardia do Teste da Figura Complexa de Rey (FCR) em pacientes depressivos em comparação com controles saudáveis. Com relação a esses achados, destacamos que embora o teste da Figura Complexa de Rey seja um teste frequentemente percebido como de Memória, há uma recomendação de que o desenho de recordação seja considerado apenas se a cópia inicial for desempenhada adequadamente (Oliveira et al., 2004). Essa observação é pertinente, visto que encontramos uma diferença estatisticamente significativa na qualidade do desenho de cópia entre pacientes depressivos e controles, assim como entre pacientes EP+ e controles,

No domínio da atenção, os pacientes avaliados neste estudo tiveram déficits na habilidade de busca visual e mudança do foco de atenção, além de prejuízo na capacidade, ou

spam, atencional. Desse modo, os resultados parecem sugerir que o déficit de memória verbal observado nos pacientes deprimidos estaria relacionado mais provavelmente a um componente de aquisição de informações, tanto atencional quanto de memória de curto prazo, e ao componente de consolidação, que interfeririam na habilidade de recuperar informações posteriormente (Baddeley, 2000). Em relação às funções executivas, os pacientes depressivos apresentaram déficits no controle inibitório, flexibilidade cognitiva e fluência verbal comparados aos voluntários saudáveis. Por fim, a avaliação breve da capacidade intelectual revelou diferenças entre pacientes e controles no QI de execução, mas não no QI verbal.

Em geral, nossos resultados concordam com o estudo de metaanálise de Lim et al. (2013) que demonstrou que pacientes depressivos apresentaram prejuízos nos domínios da memória, atenção, velocidade de processamento e funções executivas. Adicionalmente, em outro estudo de metaanálise recente foram apresentados resultados consistentes de déficits moderados nas funções executivas, memória e atenção em pacientes depressivos comparados a controles (Rock, Roiser, Riedel, & Blackwell, 2014). Além disso, Lee, Hermens, Porter, & Redoblado-Hodge, (2012) descreveram déficits significativos, ainda que com tamanho de efeito pequeno a médio, na velocidade psicomotora, atenção, aprendizagem e memória visual e todos os aspectos das funções executivas de pacientes no primeiro episódio depressivo em comparação a controles saudáveis.

Em contrapartida, o estudo de Grant et al. (2001) descreveu que pacientes com depressão unipolar leve a moderada apresentavam prejuízos modestos no desempenho cognitivo comparado a controles saudáveis, restritos apenas às funções executivas. Apesar disso, os autores reportaram que a diminuição no desempenho neuropsicológico foi correlacionada à gravidade dos sintomas depressivos e à idade de início da doença. Outro estudo apontou que pacientes depressivos apresentavam um padrão de desempenho neuropsicológico específico em relação a pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) particularmente na aprendizagem verbal e na memória de trabalho espacial (Bourke et al., 2012). Porém, em comparação a controles saudáveis, os pacientes depressivos desse mesmo estudo não apresentaram diferenças significativas no funcionamento psicomotor ou na aprendizagem e memória visuoespacial. Os déficits descritos foram relacionados à memória verbal, funções executivas e processamento emocional de faces neutras (Bourke et al., 2012).

Apesar de alguns achados conflitantes, parece haver um consenso na literatura de que uma disfunção executiva ocorre na depressão (Snyder, 2013). Outros déficits cognitivos mais específicos parecem depender de outras características da doença, incluindo a gravidade dos sintomas depressivos (McClintock et al., 2010; McDermott & Ebmeier, 2009), presença de

comorbidades como transtornos de ansiedade (Quinn et al., 2012) e mesmo o subtipo depressivo (Day et al. 2015.).

5.2.1 Efeitos do estresse precoce no desempenho cognitivo de pacientes com depressão

No nosso estudo os pacientes com depressão combinada à história de estresse precoce apresentaram amplos prejuízos em todos os domínios cognitivos investigados comparados aos controles saudáveis. No campo da memória, os pacientes EP+ apresentaram déficits na aprendizagem de palavras, na memória imediata e de longo prazo, na percepção visuoespacial, além de menor resistência à interferência retroativa. Considerando as medidas atencionais, observamos prejuízo na capacidade de armazenamento da atenção, na memória de trabalho, na busca visual ou atenção sustentada e na alternância do foco atencional dos pacientes EP+ comparados aos controles. Por sua vez, as funções executivas também se apresentaram prejudicadas em relação ao controle inibitório, flexibilidade cognitiva e fluência verbal. Finalmente, na avaliação da inteligência, nossos resultados apontaram para prejuízo dos pacientes EP+ no QI de Execução contrastando com a ausência de diferença no QI verbal comparados aos controles saudáveis.

Tendo em vista o desempenho cognitivo de pacientes com depressão apenas, portanto sem estresse precoce, observamos déficits apenas nas medidas de memória de trabalho e alternância no foco atencional quando comparados aos controles. Esses resultados parecem sugerir que o déficit de memória verbal comumente associado à depressão estaria mais provavelmente relacionado a falhas específicas no processamento de informações segundo os modelos atuais de memória (Baddeley, 2000). Desse modo, falhas no componente de aquisição e manutenção de informações, portanto de span atencional e de memória de trabalho, interfeririam na habilidade de consolidar e recuperar informações posteriormente resultando em prejuízos na recordação de estímulos. De acordo com o modelo de aprendizagem proposto por Haase (2016), a motivação, geralmente rebaixada em pacientes depressivos, teria um importante papel modulando a capacidade de aprendizagem ao manter a memória de trabalho ativa. Por sua vez, características intrínsecas do sujeito depressivo como temperamento e crenças de auto-eficácia, geralmente negativas nos pacientes depressivos,

além da inteligência exerceriam influência na motivação dos sujeitos para a aprendizagem de novas informações.

Na comparação dos pacientes depressivos EP+ aos pacientes EP-, encontramos uma tendência estatística sinalizando que a história de estresse precoce associada ao quadro de depressão na vida adulta resulta em maior prejuízo na recuperação espontânea tardia de informações aprendidas verbalmente em comparação com os depressivos EP-. Adicionalmente, os pacientes depressivos EP+ apresentaram diminuição significativa na habilidade para nomeação de cores quando comparados aos pacientes que apresentavam apenas depressão.

A maior parte dos estudos disponíveis apontam os efeitos do estresse precoce no funcionamento cognitivo de indivíduos independentemente do diagnóstico depressivo (Nikulina & Widom, 2013). Até onde sabemos, apenas um estudo anterior a este avaliou o impacto da história de estresse precoce no funcionamento cognitivo de pacientes depressivos e apresentou resultados semelhantes aos nossos. O estudo de Miller et al. (2015) avaliou 98 pacientes ambulatoriais em uma bateria neuropsicológica e exame de neuroimagem por ressonância magnética funcional com o objetivo de determinar a interação entre possíveis biomarcadores na predição de respostas a antidepressivos. Esse estudo apresentou semelhanças metodológicas em relação ao nosso trabalho quanto a algumas características da amostra como a idade dos participantes (de 18 a 65 anos) e a inclusão de pacientes depressivos com gravidade de sintomas ao menos moderada. Além disso, o estudo também utilizou uma bateria neuropsicológica abrangente que avaliou aspectos do funcionamento psicomotor, atenção, flexibilidade cognitiva, funções executivas, velocidade de processamento de informação, inibição de resposta, memória verbal e memória de trabalho (Miller et al., 2015). Por outro lado identificamos algumas diferenças, como por exemplo o estado livre de medicação dos pacientes, a exclusão de pacientes com sintomas psicóticos e a ausência de um grupo controle. A história de estresse precoce foi avaliada por um questionário equivalente ao CTQ, porém que investigava outras categorias de estresse precoce como a ocorrência de doença clínica, desastres naturais e *bullying*, e não apenas maus tratos (McFarlane et al., 2005). Foram considerados no grupo de pacientes com maus tratos apenas aqueles participantes que responderam afirmativamente aos três itens relacionados a situações de abuso (físico, emocional ou sexual) do instrumento. Os autores argumentaram que esse critério se baseou nas evidências de que as formas de abuso são consideradas os preditores mais robustos para as consequências psiquiátricas adversas (Teicher & Samson, 2013).

Concordando com nossos achados, Miller e seus colaboradores (2015) não encontraram diferenças estatisticamente significantes no desempenho neuropsicológico entre pacientes depressivos com ou sem história de maus tratos na infância. Esses resultados contrastam com estudos anteriores que apontaram os efeitos do estresse precoce no funcionamento cognitivo de indivíduos, embora estes não estivessem deprimidos (Nikulina & Widom, 2013). Nossos resultados, assim como os de Miller et al. (2015) podem estar associados ao tamanho das amostras dos estudos que limitaram o poder de detecção de diferenças com significância estatística. Além disso, é possível que os testes neuropsicológicos selecionados para a avaliação não tenham sido suficientemente sensíveis às diferenças entre pacientes depressivos com ou sem estresse precoce. A fim de demonstrar a importância dessa questão, um estudo de metaanálise de Lim et al. (2013) mostrou que alguns testes cognitivos relacionados a domínios específicos apresentariam maior sensibilidade para discriminar pacientes depressivos. Particularmente, encontrou-se evidências de que os testes mais sensíveis às diferenças entre pacientes depressivos e controles seriam o teste de dígitos, n-back, a parte A do teste de trilhas (TMT-A), teste de substituição dígito-símbolo, Teste de Stroop, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, teste de fluência verbal e de memória verbal imediata (Lim et al., 2013).

Em complemento, achados neurobiológicos geram insights para um mecanismo neural potencialmente subjacente às sequelas cognitivas e afetivas do EP. Uma vez que as evidências de prejuízos cognitivos na depressão são complementares aos achados de alterações neurobiológicas características da doença, alguns estudos buscam esclarecer os efeitos do estresse precoce na modulação da atividade das redes neurais relacionadas à depressão.

Modelos neurobiológicos propuseram que os sintomas depressivos são resultantes de uma falha na regulação de redes neurais anatômicas e funcionais em larga escala (Mayberg, 2003; Menon, 2011; Palmer, Crewther & Carey 2015). Uma rede neural entre as regiões pré-frontais e límbicas considerada subjacente aos déficits cognitivos estaria relacionada a uma variedade de experiências afetivas negativas (Bremner et al, 2003; Levin, Heller, Mohanty, Herrington, & Miller, 2007; McDermott e Ebmeier, 2009). Em contrapartida, a falha na modulação das redes córtico-subcorticais associadas ao humor seria potencialmente responsável por algumas das características somáticas e fenótipos da depressão unipolar (Zhang et al., 2011). Sendo assim, diferentes sintomas depressivos, ou conjuntos de sintomas refletiriam substratos neurobiológicos distintos (Insel et al., 2010; Malhi et al., 2005).

A literatura apresenta diversas evidências de alterações estruturais dessas regiões como diminuição no volume do hipocampo (Campbell, Marriott, Nahamias, & MacQueen,

2004; MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008) e córtex pré-frontal (Fuchs, Czeh, Kole, Michaelis & Lucassen, 2004; Jöels & Baram, 2009; Levin et al., 2007) relacionadas à depressão. São também fornecidas evidências de aumento no volume da amígdala (Roozendaal, McEwen, & Chatterji, 2009; van Eijndhoven et al., 2009) resultando em desequilíbrio na conectividade entre essas estruturas.

Mais especificamente, estudos que utilizaram técnicas de ressonância magnética (MRI) funcional e estrutural identificaram um padrão de redução na atividade da porção dorsolateral do córtex pré-frontal (DLPFC) no estado depressivo combinado a um aumento na atividade da porção ventromedial do córtex pré-frontal (VMPFC), associada ao afeto (Mayberg, 2003). Desse modo, tarefas que requerem o envolvimento do DLPFC, tais como alternância do foco atencional e memória de trabalho seriam sensíveis aos prejuízos cognitivos em indivíduos com depressão (Alvarez et al., 2006; Austin et al., 1999; Lim et al., 2013).

A desregulação no sistema límbico e a subsequente supressão da função dos lobos frontais (Mayberg, 1997), particularmente no hemisfério direito (Liotti & Mayberg, 2001) estariam por trás dos prejuízos cognitivos e humor rebaixado característicos da depressão. Reforçando essa ideia, estudos considerando tratamentos psicoterápicos que visavam modificar o funcionamento cognitivo dos pacientes mostraram efeitos positivos. Esse tipo de abordagem psicoterápica foi associada à diminuição na atividade das regiões subcorticais da amígdala e hipocampo e aumento na ativação de regiões do córtex pré-frontal (Clark & Beck, 2010).

O conjunto de evidências atualmente disponível sobre a neurobiologia da depressão reflete a heterogeneidade da doença e suas múltiplas causas. Embora não tenham descrito diferenças no desempenho neuropsicológico de pacientes depressivos com ou sem estresse precoce, os resultados de Miller et al. (2015) demonstraram diminuição na modulação da atividade do DLPFC direito, em resposta a mudanças nas demandas cognitivas, apenas em pacientes com história de maus tratos em comparação a pacientes sem maus tratos. Considerando a resposta ao tratamento antidepressivo, os autores reportaram uma interação significativa entre a atividade do DLPFC direito durante a tarefa de *n-back* e a história de maus tratos na predição da porcentagem de melhora dos pacientes de acordo com a escala de depressão de Hamilton (Miller et al., 2015).

Recentemente, Grant et al. (2014) mostraram evidências de que a exposição ao estresse precoce estava associada com a falha na inibição da conectividade entre o córtex pré-frontal e a amígdala medial. Em contraste, pacientes depressivos não-expostos ao estresse

precoce foram associados com uma via causal negativa entre o córtex pré-frontal medial e a amígdala, apesar da diminuição na estimulação do DLPFC em comparação aos controles saudáveis. Desse modo, falhas no circuito implicado na regulação da emoção foram associadas com uma história significativa de estresse precoce, mas não com a depressão de uma forma mais abrangente.

Outros estudos reforçam a tese de que déficits no controle cognitivo podem representar um endofenótipo para transtornos de humor. Ryan et al. (2015) demonstraram que tanto mulheres com transtorno depressivo maior quanto com transtorno bipolar apresentaram prejuízos em uma tarefa "Go/no Go" comparadas a controles saudáveis. Apesar dessa evidência, a avaliação por fMRI sugeriu que esses déficits não são uniformes entre mulheres com transtornos de humor. A ativação de áreas neurais nessas pacientes foi melhor relacionada ao desempenho na tarefa em si do que à doença ou aos sintomas depressivos.

Com uma abordagem ligeiramente diferente, outro estudo recente relacionou a história de traumas na infância com a dimensão clínica dos sintomas depressivos (Vares et al., 2015). Os autores descreveram a avaliação de 217 pacientes depressivos quanto à história de estresse precoce, através do CTQ, e diversas escalas de avaliação de sintomas depressivos. Os sintomas identificados foram analisados de acordo com um modelo latente que identifica seis dimensões da depressão: cognitiva, sexual, insônia, apetite, não-interatividade/retardo psicomotor e agitação (Vares, Salum, Spanemberg, Caldieraro, & Fleck, 2015). Os resultados apontaram que a gravidade total do estresse precoce, e especialmente do abuso emocional, foram associados de maneira exclusiva à dimensão cognitiva da depressão (Vares et al., 2015).

Embora não se possa afirmar que o funcionamento cognitivo cause transtornos mentais, eles provavelmente desempenham um papel importante no desenvolvimento das doenças, avaliação da rede de suporte social e recuperação da doença (Jokić-Begić, 2010). Algumas evidências sugerem que a inabilidade de autorregular emoções negativas como tristeza e medo, pode ter um papel fundamental na gênese de alguns transtornos mentais como depressão (Davidson, Putnam, & Larson, 2000; Jackson, Malmstadt, Larson, & Davidson, 2000). A exemplo disso, o modelo cognitivo da depressão do Beck propõe que interpretações negativas das experiências, ou cognições depressivas podem desencadear sintomas de depressão.

De acordo com Mathews e MacLeod (2005), pacientes depressivos tendem a focar a atenção, interpretar e recordar informações de maneira negativa. Além disso, esses pacientes tendem a ter dificuldade no deslocamento do foco da atenção a estímulos negativos,

comparado a estímulos positivos (Gotlib, Krasnoperova, Yue & Joormann, 2004; Leyman, DeRaedt, Schacht & Koster, 2007). Esse mesmo padrão foi observado também em pacientes eutímicos, que não apresentavam sintomas de depressão (Joormann & Gotlib, 2007), e em familiares saudáveis de indivíduos depressivos (Joormann, Talbot & Gotlib, 2007).

Nossos resultados aqui apresentados indicam que os déficits neuropsicológicos observados na depressão são mais provavelmente resultantes de alterações em estruturas e redes neurais anteriores à depressão. Esse conjunto de alterações constituiria um fator de vulnerabilidade para a depressão gerado pela exposição ao estresse durante as fases iniciais do desenvolvimento.

Finalmente, pacientes que sofreram maus tratos podem constituir um subtipo clínico distinto partilhando um conjunto comum de alterações neurobiológicas. Opel et al., 2014 investigaram o impacto dos maus tratos na infância na morfometria hipocampal diferenciando-o dos efeitos provocados pelo diagnóstico da depressão. Os resultados sugeriram que as alterações hipocampais nos pacientes depressivos podem, ao menos em parte, ser remontadas à ocorrência de situações de estresse precoce mais graves.

Tendo em vista esse conjunto de evidências, o estresse precoce deve ser considerado ao menos um poderoso confundidor em estudos sobre transtornos afetivos, especialmente em relação ao funcionamento cognitivo.

5.3 Alterações na atividade do eixo HPA na depressão combinada à história de estresse precoce

Nosso estudo também teve por objetivo avaliar indiretamente a atividade do eixo HPA na depressão, combinada ou não à história de estresse precoce, através de medidas de cortisol na saliva e sangue. Inicialmente, avaliamos os pacientes depressivos como um único grupo em comparação aos voluntários saudáveis. Encontramos uma diferença estatisticamente significativa na análise qualitativa do Ritmo Circadiano sugerindo que os pacientes depressivos apresentavam falha na manutenção do padrão circadiano de atividade do eixo HPA. Nos demais parâmetros analisados, referentes aos níveis de cortisol na saliva e no sangue, não identificamos diferenças entre os grupos.

Os resultados da avaliação neuroendocrinológica de pacientes depressivos aqui apresentados se somam a uma vasta literatura acerca do funcionamento do eixo HPA na depressão (Knorr et al., 2010). Nossos resultados sobre a alteração do ritmo circadiano em pacientes depressivos estão de acordo com os de Baba et al. (2015) que demonstraram que a gravidade de sintomas depressivos influenciou um prejuízo no ritmo circadiano no início da manhã em enfermeiras que faziam plantão noturno. Por outro lado, Cizza et al. (2012) descreveram que o perfil circadiano de cortisol e ACTH estava preservado em pacientes com subtipos de depressão melancólica, atípica ou indiferenciado. Cabe notar que as mulheres avaliadas no estudo citado estavam em remissão clínica no momento em que as avaliações foram realizadas. A esse respeito, Harkness, Stewart e Wynne-Edwards (2011) apontaram que as alterações no funcionamento do eixo HPA são geralmente observadas durante os episódios depressivos e se relacionam à gravidade dos sintomas.

Tendo em vista fatores dessa natureza, ao menos uma parte da diversidade dos resultados sobre a atividade do eixo HPA encontrados na literatura pode estar relacionada à heterogeneidade das amostras de pacientes depressivos. Considerando particularmente os efeitos do estresse precoce associado à depressão nas medidas de funcionamento do eixo HPA, encontramos uma diferença na medida de cortisol às 22h quando subdividimos o grupo de pacientes depressivos conforme a história de estresse precoce. Os pacientes com depressão combinada à história de estresse precoce (EP+) apresentaram aumento dos níveis médios de cortisol na saliva às 22h comparados aos pacientes depressivos EP-. Houve ainda uma tendência de diferença entre os pacientes depressivos EP+ e os participantes do grupo controle, sugerindo também aumento dos níveis médios de cortisol noturno nesses pacientes.

Os nossos resultados aqui reportados referentes ao aumento dos níveis de cortisol às 22h puderam também ser relacionados à falha na manutenção do ritmo circadiano em pacientes depressivos com história de estresse precoce. A análise qualitativa do ritmo circadiano nos grupos de pacientes depressivos EP+ e EP- e controles apontou que mais da metade dos pacientes EP+ apresentaram perda do ritmo circadiano em comparação aos controles saudáveis.

Esses resultados concordam com estudos anteriores que descreveram que a história de estresse precoce estaria associada a alterações na atividade do eixo HPA refletidas nos níveis de cortisol. Cicchetti & Rogosch (2001a) demonstraram que uma falha nas reduções diurnas de cortisol seria frequente em crianças que sofreram maus tratos, especialmente aquelas que apresentavam transtornos internalizantes e externalizantes. Contudo, em outro estudo, esses mesmos autores apresentaram resultados complementares que parecem apontar para direções

opostas. Os autores descreveram que enquanto crianças que sofreram múltiplos tipos de maus tratos apresentam hipercortisolismo, um subgrupo de crianças que sofreram abuso físico mostraram hipocortisolemia (Cicchetti & Rogosch, 2001b). Em contrapartida, Tarullo e Gunnar (2006) apresentaram evidências de que a ocorrência de traumas na infância afetaria o funcionamento do eixo HPA refletindo em aumento dos níveis de cortisol basal e diminuindo a responsividade do eixo a estressores.

Os resultados de De Kloet e seus colaboradores (2008) sugerem que a velocidade de recuperação da resposta do eixo HPA em resposta a um estressor é determinada pelo início tardio de um mecanismo de controle por feedback negativo. Esse atraso na resposta de feedback inclui uma ação não-genômica rápida de glicocorticoides na excitabilidade neuronal mediada pelos receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR). Essa perspectiva é consistente com a proposição de que as características de controlabilidade e previsibilidade da estimulação durante o desenvolvimento seriam determinantes para a capacidade de um indivíduo lidar com as demandas ambientais na vida adulta (Koolhaas et al., 2011).

Em complemento, nossos resultados concordam com Goldman-Mellor et al. (2012) que demonstraram elevação dos níveis basais de cortisol, assim como respostas mais prolongadas de estresse, em pessoas adultas que sofreram estresse precoce mas não tinham nenhuma ou pouca história de exposição a estressores psicológicos. Esses autores apresentaram evidências de que trajetórias diferentes na saúde psicológica de indivíduos adultos seriam preditoras de diferentes padrões de reatividade de cortisol. Sendo assim, o estudo demonstrou que pessoas expostas ao estresse precoce e que apresentavam um histórico de estresse psicológico na vida adulta apresentavam um achatamento significativo na reatividade do cortisol comparado a indivíduos sem estresse precoce (Goldman-Mellor et al., 2012).

5.3.1 Associação entre a história de estresse precoce, a atividade do eixo HPA e o desempenho cognitivo em pacientes depressivos.

As associações entre a atividade do eixo HPA e o desempenho cognitivo na depressão relacionada ao estresse precoce foi avaliada através do cálculo das correlações entre as medidas dos níveis de cortisol na saliva e no plasma e os escores dos testes neuropsicológicos.

Nossos resultados mostraram que nos pacientes depressivos com estresse precoce o aumento dos níveis de cortisol salivar às 22h foi associado à piora na flexibilidade cognitiva representada pelo aumento de respostas perseverativas no Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. Em complemento, observamos que a diminuição na medida quantitativa do Ritmo Circadiano, indicando uma variação menor entre os níveis de cortisol noturno e matinal, também foram associadas com prejuízos na flexibilidade cognitiva desses pacientes.

Esses resultados concordam com outros estudos que encontraram associações entre as medidas basais do eixo HPA e o desempenho cognitivo. O estudo de Gomez et al. (2006) encontrou uma correlação negativa entre os níveis elevados de cortisol noturno e a velocidade psicomotora em pacientes depressivos com sintomas psicóticos. Além disso, Hinkelmann et al. (2009) encontraram uma correlação negativa entre a AUC dos níveis de cortisol ao acordar e o desempenho neuropsicológico em tarefas relacionadas ao hipocampo e às funções executivas. O estudo de Moffott et al. (1994), por outro lado, descreveu que a realização de duas avaliações no mesmo dia (manhã e tarde) tanto com testes neuropsicológicos como com medidas de cortisol, forneciam resultados diferentes. As diferenças no desempenho neuropsicológico eram mais evidentes durante a manhã, quando havia diferença também entre os níveis de cortisol. A normalização dos níveis de cortisol ao final do dia foi correlacionada com a melhora no desempenho cognitivo de pacientes com depressão melancólica (Moffott et al., 1994).

Alguns estudos mostraram também que a normalização da função do eixo HPA após um tratamento está associada à melhora na função cognitiva. Watson et al. (2012) avaliaram a função cognitiva e os níveis de cortisol em 60 pacientes com transtorno bipolar em episódio depressivo encontraram que a magnitude da resposta do cortisol ao acordar se correlacionou negativamente com a melhor performance em uma tarefa de memória visuoespacial após o tratamento com mifepristona, um antagonista de receptores GR. Hinkelmann et al. (2012) observaram que a redução dos níveis médios de cortisol em pacientes depressivos se correlacionou com a melhora na velocidade de processamento de informações e na alternância cognitiva, além de uma melhora nos sintomas depressivos, após o tratamento com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

Nossos achados são consistentes também com estudos que demonstraram que a exposição a estresse ou a simples administração de corticosteroides em sujeitos saudáveis resultam em prejuízos cognitivos relacionados, por exemplo, à memória declarativa e à memória de trabalho (de Quervain, Aerni, Schelling, & Roozendaal, 2009; Luethi, Meier, & Sandi, 2009).

Outro achado importante do nosso estudo foi o de que o aumento dos níveis de cortisol na primeira hora após o despertar se associaram à melhora no funcionamento cognitivo em pacientes depressivos. Essa associação foi observada de modo independentemente da história de estresse precoce. Mais especificamente, a elevação dos níveis de cortisol na área sob a curva durante a primeira hora após o despertar se associou à melhora no desempenho de memória de trabalho, alternância atencional, controle inibitório e QI de execução.

Em primeiro lugar, esses achados parecem contrariar alguns estudos que demonstraram que o aumento dos níveis de cortisol, uma característica de alguns quadros depressivos, impacta negativamente no funcionamento cognitivo. Esses prejuízos foram observados particularmente relacionados à memória verbal (Egeland et al., 2005; Hansson, Murison, Lund, & Hammar, 2013; Van Londen et al., 1998) e às funções executivas (Egeland et al., 2005). Entretanto, nossos resultados sugerem que o conjunto de pacientes depressivos avaliados apresenta níveis de cortisol matinal comparável aos controles saudáveis. Essa proposição é compatível com o achado de que os pacientes depressivos avaliados neste estudo apresentavam CAR positiva e, portanto, mantiveram preservada a capacidade adaptativa de resposta de estresse após o despertar.

Considerando os efeitos dos glicocorticoides na cognição, Lupien e McEwen (1997) descreveram uma curva em formato de "U" invertido relacionando o desempenho de memória com a dose de corticosteroides em animais. Os autores sugeriram que um nível ótimo de cortisol corresponderia ao melhor funcionamento cognitivo, assim, as variações acima ou abaixo desse nível resultariam em prejuízo neuropsicológico. Desse modo, o modelo abrange as evidências da literatura que ora apontam para uma relação positiva entre a concentração de cortisol e o funcionamento neuropsicológico ora para uma relação negativa (Herbert et al., 2006). Em humanos, essa relação foi demonstrada por Moriarty et al. (2014) que descreveram uma relação quadrática altamente significativa entre a CAR e a taxa de erros em uma tarefa de memória espacial.

Outros estudos, no entanto, não encontraram associações significativas entre o desempenho cognitivo e os níveis de cortisol (Gomez et al., 2009; Michopoulos et al., 2008; Schlosser et al., 2010). Os achados inconsistentes podem ser explicados através de fatores metodológicos, como a variabilidade de métodos de avaliação da atividade do eixo HPA. Outros fatores que poderiam influenciar os achados a respeito das relações entre o funcionamento do eixo HPA e a cognição na depressão incluem também uma grande variabilidade de testes neuropsicológicos, variações nas características clínicas dos pacientes

depressivos como gravidade de sintomas, recorrência de episódios, uso de medicação, comorbidades e assim como a história de estresse precoce.

Tendo em vista particularmente os efeitos do estresse precoce na associação entre cognição e funcionamento neuroendócrino, Jöels (2011) comentou que o impacto do estresse crônico não é um mero efeito cumulativo do que é visto após a exposição estresse agudo. Conforme já discutido, as disfunções crônicas do eixo HPA resultam em remodelações estruturais e alteração na conectividade de regiões neurais que participam de maneira sobreposta dos processos cognitivos e da depressão como o hipocampo, o córtex pré-frontal e amígdala. Tendo em vista isso, parece pertinente analisar como alterações que ocorrem desde o nível celular em resposta à exposição prolongada aos glicocorticoides se tornam mal adaptativas contribuindo para os déficits cognitivos na depressão.

Dentro dessa perspectiva, Vogel et al. (2016) propuseram que em resposta ao estresse os receptores mineralocorticoides (MR) iniciariam modificações rápidas no recrutamento de sistemas neurais específicos mais "cognitivos", portanto baseados no hipocampo e córtex pré-frontal, para a ativação de sistemas menos exigentes baseados em hábitos já bem estabelecidos e dependentes da amígdala e do estriado dorsal.

Essa alteração se reflete em alterações distintas na atividade neural e na conectividade intra e entre estruturas envolvidas nesses circuitos. Por um lado, essa alteração "MR-dependent" (relacionada aos MR) é normalmente benéfica e promove enfrentamento adequado durante o estresse agudo, permitindo respostas mais rápidas e com menor gasto energético. Em contrapartida, as mudanças ocorrem às custas da diminuição do acesso aos processos de flexibilidade cognitiva dependentes do hipocampo e outras regiões envolvidas em processos reflexivos dependentes do córtex pré-frontal, incluindo processamento controlado (Vogel et al., 2016).

Essas mudanças no padrão de funcionamento neural resultante da resposta ao estresse parecem ser compatíveis com os déficits cognitivos observados nos pacientes EP+ demonstrados neste estudo. Tendo em vista isso, seria possível considerar que nos pacientes EP+ o funcionamento cognitivo seja resultante de uma exacerbação na resposta dos sistemas neurais baseados no hábito em detrimento das respostas cognitivas mais complexas.

5.4 Efeitos do estresse precoce no temperamento afetivo em pacientes depressivos e associação com o desempenho neuropsicológico

Nossos achados a respeito da investigação do temperamento afetivo replicam os resultados encontrados em outros estudos que demonstraram aumento dos escores dos temperamentos afetivos avaliados pela TEMPS em pacientes com transtornos de humor (Russo et al 2014; Chiaroni et al., 2005; Evans et al., 2005; Mendlowicz et al., 2005). O estudo de Perna et al (2014) que explorou a relação entre traumas na infância e características de temperamento e caráter em uma população clínica de pacientes com depressão unipolar e transtorno bipolar, encontrou associações entre negligência emocional, abuso emocional, negligência física e baixo auto direcionamento. No entanto, embora o estudo tenha se baseado nos subtipos de estresse precoce avaliados pelo CTQ, os autores não avaliaram temperamentos afetivos especificamente.

Os resultados aqui descritos parecem confirmar que a maior parte dos temperamentos afetivos são mais elevados entre os pacientes com transtornos de humor comparados a controles saudáveis. Em contrapartida, na nossa amostra não encontramos diferenças entre os pacientes depressivos com ou sem estresse precoce comparados a controles no temperamento hipertímico.

Esse achado é semelhante a outros estudos que descreveram os temperamentos afetivos de pacientes com transtornos de humor unipolar e bipolar. Russo et al (2014) argumentam que esse aspecto provavelmente se deve a características intrínsecas da subescala de temperamento hipertímico. Particularmente porque os itens dessa escala podem ser percebidos como positivos e socialmente adaptativos comparados aos demais itens, de tal modo que voluntários saudáveis tenham uma tendência a assinalá-los com resposta afirmativa (Akiskal et al, 2005; Evans et al., 2005).

Considerando a natureza das associações entre temperamento e as funções neuropsicológicas encontramos padrões de associação aparentemente contraditórios entre os grupos avaliados neste estudo. Enquanto nos pacientes EP+ os temperamentos afetivos mais elevados foram associados invariavelmente com o pior desempenho neuropsicológico, nos pacientes EP- observamos correlações positivas entre o aumento dos escores de temperamentos afetivos com a melhora na habilidade em algumas tarefas cognitivas.

Quando examinamos as relações entre o temperamento afetivo e o desempenho neuropsicológico no grupo de pacientes depressivos com estresse Precoce (EP+) observamos

que o temperamento depressivo afetou negativamente a memória visual e o QI de execução. Além disso, o aumento dos temperamentos irritável e ciclotímico se associaram com a piora na capacidade de armazenamento atencional, enquanto que a elevação dos escores de temperamento ansioso foram associados à piora na memória verbal de longo prazo. Por sua vez, o temperamento preocupado mais exacerbado foi relacionado ao mesmo tempo com a piora no QI verbal e com prejuízos na memória verbal imediata.

Entre os pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-), encontramos associações moderadas entre os temperamentos afetivos e o desempenho neuropsicológico e por vezes contrárias às observadas entre os pacientes EP+. Nos pacientes EP-, o aumento dos temperamentos ciclotímico e preocupado apresentaram associação positiva com habilidades de fluência verbal, memória visuoespacial e atenção sustentada/busca visual, respectivamente. Esses achados sugerem um caráter adaptativo dos temperamentos afetivos relacionados à ruminação e à ciclotimia particularmente para os sujeitos depressivos sem história de maus tratos (Akiskal & Akiskal, 2005).

Até onde sabemos, nosso estudo é pioneiro na investigação da associação entre temperamentos afetivos e desempenho cognitivo em pacientes depressivos com história de estresse precoce. Ainda, as investigações acerca da associação do temperamento às funções cognitivas nos transtornos de humor parecem ser recentes. O primeiro estudo a sugerir que o temperamento afetivo poderia estar associado ao desempenho cognitivo em pacientes depressivos com transtorno bipolar evidenciou que os pacientes que apresentaram predominantemente temperamento hipertímico tiveram pior desempenho em medidas de alternância do foco atencional e de memória verbal quando comparados a pacientes depressivos sem um subtipo de temperamento predominante (Xu et al., 2014).

Entretanto, Xu et al. (2014) avaliou o temperamento como uma medida categórica, possibilitando determinar um temperamento predominante a partir da transformação dos escores das subescalas da TEMPS em escores Z contrastando com a nossa estratégia de análise dos dados. Em contrapartida, outros grupos tem se dedicado a investigar a associação entre neurocognição e temperamentos afetivos conceitualizados como um fator contínuo em pacientes com transtornos de humor. Russo e seus colaboradores (2014) demonstraram que em pacientes bipolares eutímicos os maiores escores de temperamento ciclotímico e irritabilidade se associaram a melhora na velocidade de processamento, memória de trabalho e raciocínio e resolução de problemas. Ao considerarem os controles saudáveis, estes autores observaram que o aumento da irritabilidade se relacionou à piora no desempenho atencional e nas medidas de cognição social.

Apesar do conjunto de evidências apresentado, a discussão mais aprofundada dos nossos achados é prejudicada pelas diferenças metodológicas observadas entre os estudos já publicados na área, particularmente aqueles envolvendo a avaliação neuropsicológica de pacientes. Alguns dos trabalhos avaliaram apenas o desempenho de pacientes eutímicos ou com sintomas sublimiares (Russo et al. 2014). Por outro lado, outros autores não consideraram a influência das situações de maus tratos no início da vida nos desfechos avaliados nos pacientes na idade adulta (Chiaroni et al., 2005; Evans et al., 2005; Mendlowicz et al., 2005; Xu et al., 2014).

Nossos resultados aqui apresentados sugerem que fatores herdados pelo sujeito, tal como é o temperamento afetivo, podem interagir com fatores ambientais, como o estresse precoce, contribuindo para os déficits cognitivos observados na depressão. Apesar dessas evidências, é necessário avançar os estudos a respeito da associação dos temperamentos afetivos com o desempenho neuropsicológico de pacientes com transtornos de humor e particularmente em associação com a história de maus tratos.

Finalmente, destacamos que devido ao delineamento transversal do nosso estudo, não é possível estabelecer relações de causa entre as alterações neuropsicológicas, neuroendócrinas e de temperamento relacionadas ao estresse precoce descritas neste trabalho. Tipicamente, as investigações sobre as consequências de maus tratos na infância têm examinado os sistemas neurobiológicos, psicológicos e fatores ambientais separadamente. No entanto, é preciso encorajar novos estudos que examinem de maneira integradas e simultânea os fatores potencialmente afetados pelo estresse ocorrido durante o desenvolvimento. Neste estudo encontramos evidências de que os déficits cognitivos observados na depressão se sobrepõem aos prejuízos relacionados ao estresse precoce seja no desempenho neuropsicológico ou no padrão de atividade do eixo HPA. Estudos adicionais, particularmente com delineamentos longitudinais devem contribuir para compreender melhor o endofenótipo da depressão relacionada à história de estresse precoce.

5.5 Limitações

No presente estudo descrevemos a avaliação psiquiátrica e psicométrica em uma amostra total de 107 participantes a fim de investigar o impacto da história de estresse precoce nos quadros depressivos na vida adulta. Além disso, avaliamos o desempenho neuropsicológico concomitantemente a uma avaliação endocrinológica e de temperamento em 37 pacientes depressivos e 18 controles saudáveis. Em complemento testamos as correlações desses resultados com os parâmetros de funcionamento do eixo HPA assim como com o temperamento afetivo nos pacientes depressivos considerando a história de estresse precoce. Apesar de todos os esforços para controlar a influência de fatores intervenientes nos nas investigação, a interpretação dos nossos resultados requer que algumas considerações sejam tomadas.

Em primeiro lugar destacamos a limitação do tamanho amostral dos grupos avaliados. A amostra de tamanho modesto implica em uma redução do poder estatístico diminuindo por consequência a chance de detectar diferenças entre os grupos (Button et al., 2013). A esse respeito, esclarecemos que o tamanho final da amostra de participantes deste estudo foi limitado pelas próprias características depressivas dos pacientes e por fatores inerentes à coleta de dados da pesquisa. O recrutamento e mobilização de pacientes depressivos apresentando sintomas de humor tão graves, considerando as classificações usuais (Gorenstein et al., 2011; Rush et al., 2006), para pesquisa é bastante dificultoso especialmente em um contexto ambulatorial. Além disso, manter o engajamento dos mesmos para a realização de um protocolo extenso de avaliação exigiram esforço e um tempo considerável limitando a inclusão de novos pacientes. Tendo em vista particularmente os pacientes depressivos que não apresentavam história estresse precoce, que constituíram o grupo com menor tamanho amostral neste estudo, destacamos que estes são minoria entre a população psiquiátrica com transtornos de humor. Com relação aos controles saudáveis houve uma dificuldade de encontrar voluntários sem qualquer doença psiquiátrica atual e passada com perfil sociodemográfico semelhante ao dos pacientes avaliados neste estudo. Adicionalmente, por se tratar de uma população economicamente ativa, dificilmente os voluntários saudáveis apresentaram disponibilidade para a realização de todas as avaliações execução psiquiátricas, endocrinológicas e neuropsicológicas.

Além disso, os pacientes avaliados neste estudo não estavam em estado livre de medicação. Em virtude da gravidade dos sintomas apresentados no momento das avaliações

necessárias à pesquisa, não seria possível, ou mesmo ético, suspender o tratamento medicamentoso. Além disso, evidências recentes demonstraram que o tratamento de depressão com inibidores da recaptação seletiva de serotonina (SSRI) não altera os níveis de cortisol em pacientes que responderam ao tratamento antidepressivo (Keating et al., 2013). Entretanto, é necessário considerar que o uso de medicamentos psicotrópicos pode interferir também no funcionamento cognitivo dos pacientes avaliados. Se por um lado, a avaliação concomitante com o tratamento farmacológico permite uma medida mais ecológica, dentro dos padrões reais de funcionamento dos pacientes. Por outro lado consideramos a possibilidade do tratamento farmacológico tenha mascarado os efeitos do estresse precoce nas medidas de funcionamento neuropsicológico e endócrino em pacientes depressivos.

Considerando que apresentamos os nossos resultados também descrevendo o tamanho do efeito das diferenças entre os grupos avaliados, cabe fazer uma ressalva metodológica. Alguns trabalhos criticam o uso das técnicas de estatística tradicionais de testagem de uma hipótese nula no contexto da neuropsicologia (Cohen, 1992; Zakzanis, 2001). Essa abordagem seria limitada e por vezes poderia mascarar resultados com um efeito clinicamente relevante contrastando com resultados que não alcançaram significância estatística (Houle & Stump, 2008; Zakzanis, 1998). Segundo Zakzanis (2001) o mais adequado em neuropsicologia seria utilizar técnicas de análise estatística que permitam ao profissional da área estimar e reconhecer a magnitude da relação entre o comportamento e o cérebro.

Desse modo, o uso das estimativas de tamanho de efeito pode servir como um complemento às técnicas tradicionais permitindo verificar a magnitude das diferenças observadas e classificá-las como pequena, moderada ou grande (Cohen, 1988). Assim, a consideração das medidas de tamanho de efeito tornam os resultados mais precisos e detalhados complementando a análise dicotômica da estatística tradicional. Dentro dessa perspectiva, a Associação Americana de Psicologia recomendou que valores de estimativas de tamanho de efeito sejam relatadas quando forem utilizados valores "*p*" defendendo que essa medida seja essencial para uma boa metodologia de pesquisa (Wilkinson & The APA Task Force on Statistical Inference, 1999).

Destacamos também que utilizamos as médias dos níveis basais de cortisol na saliva e no sangue em pacientes em uso de medicação psiquiátrica a fim de obter uma condição mais naturalística. Entretanto, muitos estudos da literatura avaliam a resposta do eixo utilizando medidas de cortisol, principalmente o cortisol plasmático, após desafios com agonistas e antagonistas GR e MR em pacientes depressivos. Sendo assim, a possível não supressão de cortisol em resposta a desafios ao eixo HPA, como o teste de supressão com dexametasona ou

prednisolona, não foi testada neste estudo. Ademais, a natureza transversal deste estudo não nos permite tecer inferências de causa e efeito.

Cabe ainda ressaltar mais alguns aspectos metodológicos do delineamento deste estudo. Foram selecionados testes amplamente empregados e validados na literatura internacional facilitando a reprodutibilidade dos dados e a comparação do desempenho de pacientes depressivos em diferentes culturas. A adoção de testes padronizados para o Brasil permite também a comparação do desempenho dos pacientes depressivos com a população normativa brasileira.

Na definição da faixa etária da amostra deste estudo a opção por estudar jovens adultos se justificou por nesses indivíduos não haver interferência do avançar da idade, assim como menor prevalência de problemas clínicos que poderiam interferir com a cognição. No entanto, coube demonstrar que mesmo nesta faixa etária há prejuízos, o que pode ser adicionada aos diversos motivos para estimular as pesquisas voltadas para avaliação e reabilitação cognitiva como adjuvante no tratamento de pacientes com depressão.

De modo geral, o prejuízo neuropsicológico nos pacientes depressivos tem sido associado com diminuição no funcionamento psicossocial e ocupacional (McIntyre et al., 2013), que se mantém independentemente de outros sintomas depressivos ou da remissão da doença. (Baune et al., 2010; Wingo, Harvey, & Baldessarini, 2009). Além disso, pacientes com déficits neuropsicológicos não tratados tendem a apresentar menor adesão ao tratamento antidepressivo (Martinez-Aran et al., 2009), e maior risco de suicídio (Westheide et al., 2008). Considerando isso, a realização de estudos adicionais que permitam identificar marcadores neuropsicológicos das diferentes apresentações da depressão podem favorecer ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a doença além de refinar as que já existem.

6 CONCLUSÃO

O conjunto de evidências apresentadas neste trabalho sugerem que:

A história de estresse precoce foi frequente entre pacientes depressivos. Apesar disso essa característica não pareceu influenciar o aumento da gravidade da sintomatologia psiquiátricos assim como a ocorrência de comorbidades embora esteja relacionada com pior prognóstico clínico.

Em contrapartida, encontramos um padrão de déficit cognitivo específico de pacientes com história de estresse precoce combinada à depressão na vida adulta. Esses déficits seriam relacionados a memória verbal tardia em comparação a outros pacientes depressivos e prejuízos cognitivos globais em comparação a controles saudáveis.

Nossos achados a respeito do temperamento afetivo demonstraram que pacientes depressivos, independentemente da história de estresse precoce, apresentam temperamentos afetivos mais elevados em comparação a voluntários saudáveis. Em pacientes depressivos com estresse precoce, a elevação dos temperamentos afetivos depressivos foi relacionada à piora no desempenho cognitivo desses sujeitos. Por outro lado, em pacientes com depressão sem estresse precoce os níveis mais exacerbados de temperamento preocupado e ciclotímico foram associadas a habilidades cognitivas mais adaptativas.

Paralelamente, os pacientes depressivos com história de estresse precoce apresentaram alterações no funcionamento do eixo HPA compatíveis com uma falha na manutenção do ritmo circadiano de cortisol. Essas alterações, combinadas ao aumento dos níveis de cortisol noturno se associaram à piora na flexibilidade cognitiva nos pacientes depressivos com estresse precoce. Essa associação poderia ser resultante tanto das modificações neurobiológicas decorrentes do estresse ocorrido durante o período de desenvolvimento quanto subjacentes ao quadro depressivo em si.

Finalmente, tomadas em conjunto, as evidências apresentadas neste trabalho sugerem que a depressão combinada à história de estresse precoce constitui um perfil distinguível qualitativamente e quantitativamente em relação a outros quadros depressivos e controles saudáveis. Pacientes depressivos com estresse precoce apresentariam déficits cognitivos mais exacerbados e compatíveis com alterações na regulação circadiana do eixo HPA. Esses achados a respeito do impacto do estresse precoce nos quadros depressivos podem contribuir para explicar parte da heterogeneidade encontrada nos estudos acerca do funcionamento cognitivo ou nas alterações no eixo HPA nos quais a história de estresse precoce não é adequadamente avaliada.

REFERÊNCIAS¹

- Afifi, A. K & Bergman, R. A. (2008) Neuroanatomia funcional: texto e atlas. 2a ed. São Paulo: Roca.
- Akiskal, H. S., Akiskal, K. K., Haykal, R. F., Manning, J. S., & Connor, P. D. (2005). TEMPS-A : progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis , Pisa , Paris , and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 85, 3 - 16. doi: 10.1016/j.jad.2004.12.001.
- Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments : implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85, 231 - 239. doi: 10.1016/j.jad.2004.08.002.
- Alfarez, D. N., Joels, M., & Krugers, H. J. (2003). Chronic unpredictable stress impairs long-term potentiation in rat hippocampal CA1 area and dentate gyrus in vitro. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1928-1934.
- American Psychiatric Association - APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- American Psychiatric Association - APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (text rev.)* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychological Association - APA. (2014). *Stress in America: Paying With Our Health*. Retrieved November 11, 2015, from <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2014/stress-report.pdf>
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22(3); 106-15.
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., ... Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(3), 174–86. <http://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 3–18.
- Andersen, S.L., Tomada, A., Vincow, E.S., Valente, E., Polcari, A. & Teicher, M.H. (2008) Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20(3):292-301. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.3.292.
-

¹ De acordo com o estilo APA – American Psychological Association, 6ª ed.

- Anderson, I. M., Nutt, D. J. & Deakin, J. F. W. (2000) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 14(1):3-20.
- Arnsten, A. F. T. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 410–22. <http://doi.org/10.1038/nrn2648>.
- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., ... Milic, M. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29(01), 73–85.
- Baba, M., Ohkura, M., Koga, K., Nishiuchi, K., Herrera, C. L. R., Matsuse, R., & Inoue, T. (2015). Analysis of salivary cortisol levels to determine the association between depression level and differences in circadian rhythms of shift-working nurses. *Journal of Occupational Health*, 57(3), 237–244. <http://doi.org/10.1539/joh.14-0079-OA>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Baes, C. V. W., Martins, C. M. S., Tofoli, S. M. D. C., & Juruena, M. F. (2014). Early Life Stress in Depressive Patients: HPA Axis Response to GR and MR Agonist. *Frontiers in Psychiatry*, 5(January), 2. doi:10.3389/fpsyt.2014.00002
- Baes, C. V.W., Tofoli, S. M.C., Martins, C. M. S., & Juruena, M. F. (2012). Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress - a systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(1), 4–15. doi:10.1111/j.1601-5215.2011.00610.x
- Bains, J. S., Cusulin, J. I. W., & Inoue, W. (2015). Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus. *Nature*, 16(7), 377–388. <http://doi.org/10.1038/nrn3881>
- Barratt, E. S. (1959) Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Percept Mot Skills*, 9(2):191-8.
- Baune, B. T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F., & Mitchell, D. (2010). The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.*, 176, 183–189. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
- Beblo, T., Sinnamon, G., & Baune, B. T. (2011). Specifying the Neuropsychology of Affective Disorders: Clinical, Demographic and Neurobiological Factors. *Neuropsychology Review*, 2005-2009. doi: 10.1007/s11065-011-9171-0.
- Beck, A. T., Epstein N., Brown, G., Steer, R. A. (1988a) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56, 893-897.
- Beck A. T., Steer R. A., Ball R., Ranieri W. (1996) Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67, 588-597.

- Beck A. T.; Steer R. A.; Ranieri W F. (1988b) Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*, 44, 499-505.
- Beck A. T.; Weissman A.; Lester D.; Trexler L. (1974) The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*, 42, 861-865.
- Beck, A. T., Ward, C.H., Mendelson, M., M.D., Mock, J., Erbaugh, J. (1961) An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4(6):561-571.
- Behnken, A., Schoning, S., Gerss, J., Konrad, C., de Jong-Meyer, R., Zwanzger, P., & Arolt, V. (2010). Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression - caused by encoding deficits? *Journal of Affective Disorders*, 122, 144 –148. doi:10.1016/j.jad.2009.07.010
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., ... Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American Journal of Psychiatry*, 151(8), 1132–6. <http://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>
- Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., Handelsman, L. (1997) Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an Adolescent Psychiatric Population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 36(3): 340-348.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39, 15–22.
- Bos, K.J., Fox, N., Zeanah, C.H., Nelson, C.A. (2009) Effects of early psychosocial deprivation on the development of memory and executive function. *Frontiers Behav Neurosci*, 3(16). doi: 10.3389/neuro.08.016.2009
- Bourke, C., Porter, R.J., Carter, J.D., McIntosh, V.V., Jordan, J., Bell, C., Carter, F., Colhoun H., Joyce, P.R. (2012). Comparison of neuropsychological functioning and emotional processing in major depression and social anxiety disorder subjects, and matched healthy controls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 46, 972–981.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T, Nazeer, A. et al (2003) MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 160, 924–932
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., Girolamo, G. de, ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(90), 1–16. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>.
- Brown, D. W., Anda, R. F., Tiemeier, H., Felitti, V. J., Edwards, V. J., Croft, J. B., & Giles, W. H. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality.

- American Journal of Preventive Medicine*, 37(5), 389–96.
<http://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.06.021>
- Brown, E. S., Varghese, F. P. & McEwen, B. S. (2004) Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol. Psychiatry*, 55, 1–9.
- Brown, G. R., & Anderson, B. (1991) Psychiatric morbidity in adult inpatients with childhood histories of sexual and physical abuse. *Am J Psychiatry*, 148(1), 55-61.
- Button, K. S., Ioannidis, J. P., Mokrysz, C., Nosek, B. a, Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(5), 365–76.
<http://doi.org/10.1038/nrn3475>
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 598-607.
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D., & Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*, 214, 367-375.
- Carpenter, L.L., Carvalho, J.P., Tyrka, A.R., Wier, L.M., Mello, A.F., Mello, M.F., Anderson, G.M., Wilkinson, C.W. & Price, L.H. (2007). Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol. Psychiatry* 62, 1080—1087.
- Carr, C. P., Martins, C. M. S., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Jurueña, M. F. (2013). The Role of Early Life Stress in Adult Psychiatric Disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(12), 1007–1020. doi: 10.1097/NMD.0000000000000049
- Castaneda, A. E., Suvisaari, J., Marttunen, M., Perälä, J., Saarni, S. I., Aalto- Setälä, T., ... Tuulio-Henriksson, A. (2008). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity. *J Affect Disord*, 110, 36–45. <http://doi.org/doi:10.1016/j.jad.2007.12.239>
- Castro, M & Moreira, AC. (2007) Screening and diagnosis of Cushing’s syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 51: 1191–1198. doi:10.1590/S0004-273020070008 00004
- Castro, M., Elias, P.C., Martinelli, C.E., Antonini, S.R., Santiago L., Moreira, A.C. (2000) Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. *Braz J Med Biol Res*, 33:1171-1175
- Castro, M., Elias, P.C., Quidute, A.R., Halah, F.P. & Moreira, A.C. (1999) Out-patient screening for Cushing’s syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexametha- sone suppression salivary cortisol tests. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 84: 878–882. doi:10.1210/ jc.84.3.878
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., Anda, R. F., et al. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J. Affect. Disord.*, 82, 217-225.

- Chiaroni, P., Hantouche, E.G., Gouvernnet, J., Azorin, J.M., Akiskal, H.S., 2005. The cyclothymic temperament in healthy controls and familially at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *J. Affect. Disord.* 85, 135–145.
- Chopra, K. K., Ravindran, A., Kennedy, S. H., Mackenzie, B., Matthews, S., Anisman, H., ... Levitan, R. D. (2009). Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1235–41. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.03.014>
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5, 374–381.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001a). The impact of child maltreatment and psychopathology on neuroendocrine functioning. *Development and Psychopathology*, 13(4), 783–804.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001b). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and Psychopathology*, 13(3), 677–93.
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (2005). Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 409–438
- Cizza, G., Ronsaville, D. S., Kleitz, H., Eskandari, F., Mistry, S., Torvik, S., ... P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) Study Group. (2012). Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. *PloS One*, 7(1), e28912. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0028912>
- Clancy, S. A., Schacter, D. L., McNally, R. J., & Pitman, R. K. (2000). False recognition in women reporting recovered memories of sexual abuse. *Psychological Sciences*, 11, 26–31.
- Clark, D.A., & Beck, A.T. (2010). Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 418-424.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cohen, J. (1992). Quantitative methods in psychology: A power prime. *Psychological Bulletin*, 112 (1), 155-159.
- Colvert, E., Rutter, M., Kreppner, J., Beckett, C., Castle, J., Groothues, C, et al (2008) Do theory of mind and executive function deficits underlie the adverse outcomes associated with profound early deprivation? Findings from the English and Romanian Adoptees Study. *J Abnorm Child Psychol*, 36, 1057–1068.
- Davidson, R.J., Putnam, K.M., & Larson, C.L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation - a possible prelude to violence. *Science*, 289, 591-594.
- Davison, K. (2006) Historical aspects of mood disorders. *Psychiatry* 5, 115-118.

- Day, C. V., Gatt, J. M., Etkin, A., DeBattista, C., Schatzberg, A. F., & Williams, L. M. (2015). Cognitive and emotional biomarkers of melancholic depression: An iSPOT-D report. *Journal of Affective Disorders*, 176, 141–150. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.061>
- De Almeida, J. R. C., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Phillips, M. L. (2009). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biological Psychiatry*, 66, 451–459.
- De Bellis MD, Hooper SR, Spratt EG, Woolley DP (2009) Neuropsychological findings in childhood neglect and their relationships to pediatric PTSD. *J Int Neuropsychol Soc* 15:868–878
- De Bellis MD, Hooper SR, Woolley DP, Shenk C (2010) Demographic, maltreatment, and neurobiological correlates of PTSD symptoms in children and adolescents. *J Psychiatr* 35:570– 577
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., et al. (2002) Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry*, 52,1066–78.
- De Kloet, E. R. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: mediating, multitasking, coordinating, integrating. *European Journal of Pharmacology*, 719(1-3), 53–62. doi:10.1016/j.ejphar.2013.04.053
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the Brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews/ Neuroscience*, 6(June), 463–475.
- de Kloet, E. R., Karst, H., & Joëls, M. (2008). Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(2), 268–72. <http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.002>
- de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, 19(3), 269–301.
- De Kloet, E.R. et al. (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463–475
- de Quervain, D. J.-F., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(3), 358–70. <http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.002>
- Depression Rating Scale Standardization Team - DRSST, D. (2003). GRID-HAMD- 17, GRID-HAMD-21: Structured Interview Guide. *International Society for CNS Drug Development*.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001). Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA*, 286(24), 3089–3096. <http://doi.org/10.1001/jama.286.24.3089>

- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J. & Anda, R. F. (2003) Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *Am J Psychiatry*, 160, 1453–1460
- Egeland, J., Lund, A., Landrø, N. I., Rund, B. R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., ... Stordal, K. I. (2005). Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 434–41. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00599.x>
- Eichenbaum, H. (2000). Hippocampus: Mapping or memory? *Current Biology*, 10, 785–787.
- Elias, P. C. L., Kagohara, L. L., & Castro, M. De. (2005). Controle Neuroendócrino do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. In J. A. R. A. C. M. L. L. K. E. M. de Castro (Ed.), *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada* (1º ed., pp. 171–191). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., Herrod, J. J., Robbins, T. W., & E.S., P. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975–989.
- Evans, A. C. & Brain Development Cooperative Group. (2006) The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage*, 30(1):184-202
- Evans, L., Akiskal, H. S., Keck, P. E., McElroy, S. L., Sadovnick, A. D., Remick, R. A., & Kelsoe, J. R. (2005). Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 85(1-2), 153–68. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2003.10.015>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., ... Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fischer, C., Schweizer, T. A., Atkins, J. H., Bozanovic, R., Norris, M., Herrmann, N., ... Rourke, S. B. (2008). Neurocognitive profiles in older adults with and without major depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(8), 851–856. <http://doi.org/10.1002/gps.1994>
- Fitzsimons, C. P., van Hooijdonk, L. W. a, Schouten, M., Zalachoras, I., Brinks, V., Zheng, T., ... Vreugdenhil, E. (2012). Knockdown of the glucocorticoid receptor alters functional integration of newborn neurons in the adult hippocampus and impairs fear-motivated behavior. *Molecular Psychiatry*, 18(9), 993–1005. <http://doi.org/10.1038/mp.2012.123>
- Fossati, P., Harvey, P.O., Le Bastard, G., Ergis, A.M., Jouvant, R., Allilaire, J., (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J. Psychiatr. Res.* 38, 137–144.
- Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. C., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., Murray, R. M. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 64, 505-512

- Fuchs E, Flugge G, Czeh, B. (2006) Remodeling of neuronal networks by stress. *Front Biosci* 11: 2746–2758.
- Fuchs, E., Czéh, B., Kole, M. H. P., Michaelis, T., & Lucassen, P. J. (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *European Neuropsychopharmacology*, 14 (Suppl 5), S481–90. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.09.002
- Furukawa, T.A. Assessment of mood: guides for clinicians. *J Psychosom Res.*, 68, 581–589, 2010.
- Gallagher, P., Robinson, L., Gray, J., Young, A., & Porter R. (2007). Neurocognitive function following remission in major depressive disorder: Potential objective marker of response? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 54–61.
- Gillespie, C. F. & Nemoroff, C. B. (2005). Hypercortisolemia and depression. *Psychosomatic Medicine*, 67, S26–S28.
- Gold PW, Chrousos GP 2002 Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7, 254–275
- Goldman-Mellor, S., Hamer, M., & Steptoe, A. (2012). Early-life stress and recurrent psychological distress over the lifecourse predict divergent cortisol reactivity patterns in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1755–68. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.010>
- Gomez, F., Lahmame, A., de Kloet, E. R. & Armario, (1996).A. Hypothalamic-pituitary-adrenal response to chronic stress in five inbred rat strains: differential responses are mainly located at the adrenocortical level. *Neuroendocrinology*, 63, 327–337
- Gomez, R. G., Fleming, S. H., Keller, J., Flores, B., Kenna, H., DeBattista, C., ... Schatzberg, A. F. (2006). The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biological Psychiatry*, 60(5), 472–8. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.010>
- Gomez, R. G., Posener, J. A., Keller, J., DeBattista, C., Solvason, B., & Schatzberg, A. F. (2009). Effects of major depression diagnosis and cortisol levels on indices of neurocognitive function. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1012–8. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.017>
- Gorenstein, C., Wang, Y.-P., Argimon, I. L., & Werlang, B. S. G. (2011). *Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II*. (A. T. Beck, R. A. Steer, & G. K. Brown, Eds.). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Gotlib, I.H., Joormann, J., (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 6, 285–312.
- Gotlib, I.H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(1), 127–135, <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843x.113.1.121>.

- Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50, 35–43.
- Grant, M. M., White, D., Hadley, J., Hutcheson, N., Shelton, R., Sreenivasan, K., & Deshpande, G. (2014). Early life trauma and directional brain connectivity within major depression. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4815–4826. <http://doi.org/10.1002/hbm.22514>
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr.*, 30(55 51), 60-68.
- Grassi-Oliveira, R., Cogo-Moreira, H., Salum, G. A., Brietzke, E., Viola, T. W., Manfro, G. G., ... Arteche, A. X. (2014). Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in Brazilian samples of different age groups: findings from confirmatory factor analysis. *PloS One*, 9(1), e87118. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0087118>
- Grassi-Oliveira, R., Gomes, C. F., & Stein, L. M. (2011). False recognition in women with a history of childhood emotional neglect and diagnose of recurrent major depression. *Consciousness and Cognition*, 20(6681), 1127-1134. doi: 10.1016/j.concog.2011.03.005.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C. (2006). Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Revista de Saude Publica*, 40(2), 249–255. <http://doi.org/S0034-89102006000200010>
- Greenberg, P. E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C. T., & Kessler, R. C. (2015). The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2010(February), 155–162. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>
- Greenberger, D. & Padesky, C. A. (1995) Mind over mood. New York: Guilford Press.
- Greenberger, D., & Padesky, C. A. (2016). Mind over mood. 2nd ed. New York: Guilford Press.
- Haase, V. G. (2016). Como as crianças aprendem na escola? Contribuições das ciências cognitivas e comportamentais. Acesso em 28 de junho de 2016. Disponível em: <http://npsi-dev.blogspot.com.br/>
- Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 23: 56-62.
- Hansson, P., Murison, R., Lund, A. & Hammar, A. (2013). Cognitive functioning and cortisol suppression in recurrent major depression. *PsyCh Journal*, 2, 167–174
- Harald, B., & Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of Affective Disorders*, 139(2), 126-140. doi: 10.1016/j.jad.2011.07.015.
- Harkness, K. L., Bagby, R. M., & Kennedy, S. H. (2012). Childhood maltreatment and differential treatment response and recurrence in adult major depressive disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80(3), 342–53. <http://doi.org/10.1037/a0027665>

- Harkness, K.L., Stewart, J.G., Wynne-Edwards, K.E., (2011). Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment. *Psychoneuroendocrinology* 36 (2), 173—181.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., ... Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA*, 284(5), 592–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918705>
- Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., and Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 693–710
- Heim, C., Plotsky, P. M., & Nemeroff, C. B. (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(4), 641–648. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300397>
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52(7), 671-690.
- Hellhammer, D.H., Wust, S. & Kudielka, B.M. (2009) Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 34:163-171.
- Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, D. K. & Gallagher, T. F. (1970) Cortisol is secreted episodically by normal man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30 411–422. doi:10.1210/jcem-30-4-411
- Hellman. L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, D. K. & Gallagher, T. F. (1970) Cortisol is secreted episodically by normal man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 30 411–422. doi:10.1210/jcem-30-4-411
- Henderson, D., Hargreaves, I., Gregory, S., & Williams, J. M. G. (2002). Autobiographical memory and emotion in a non-clinical sample of women with and without a reported history of childhood sexual abuse. *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 129–141.
- Henrique-Araújo, R., Osório, F. L., Ribeiro, M. G., Crippa, A., Oliveira, I. R. D. E., Henrique-araújo, R., ... Pessoa, J. (2014). Transcultural Adaptation of GRID Hamilton Rating Scale For Depression (GRID-HAMD) to Brazilian Portuguese and Evaluation of the Impact of Training Upon Inter-Rater Reliability. *Innov Clin Neurosci.*, 11(7-8), 10–18.
- Herbert, J. (2013). Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 43: 449–469.
- Herbert, J., Goodyer, I. M., Grossman, A. B., Hastings, M. H., de Kloet, E. R., Lightman, S. L., ... Seckl, J. R. (2006). Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology*, 18(6), 393–411. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01429.x>

- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Muhtz, C., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2012). Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 685–92. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.08.012>
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Riedesel, K., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2009). Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biological Psychiatry*, 66(9), 879–85. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.023>
- Holsboer, F. (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477-501.
- Houle, T. T., Stump, D. A. (2008) Statistical significance versus clinical significance. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.*, 12(1):5-6.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748–751. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Muller-Myhsok, B. & Holsboer, F. (2008) Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci* 28:389–398.
- Jackson, D. C., Malmstadt, J. R., Larson, C. L., & Davidson, R. J. (2000). Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures. *Psychophysiology*, 37, 515-522.
- Jameison, K., & Dinan, T. G. (2001). Glucocorticoid and cognitive function: From physiology to pathophysiology. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16, 293–302.
- Joëls, M. (2011). Impact of glucocorticoids on brain function: relevance for mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 406–14. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.004>
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 459–66. <http://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Joëls, M., Sarabdjitsingh, R. A., & Karst, H. (2012). Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacological Reviews*, 64(4), 901–38. <http://doi.org/10.1124/pr.112.005892>
- Jokić-Begić, N. (2010). Cognitive-behavioral therapy and neuroscience: Towards closer integration. *Psychological Topics*, 19(2), 235–254.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2007). Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 80–85, <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843x.116.1.80>.

- Joormann, J., Talbot, L., & Gotlib, I. H. (2007). Biased processing of emotional information in girls at risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 135–143, <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.116.1.135>.
- Jurado, M. & Rosselli, M. (2007) The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev* 17:213–233.
- Juruena, M. F., Baes, C. V. W., Menezes, I. C., & Guilherme, F. (2015). Early Life Stress in Depressive Patients: Role of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors and of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Current Pharmaceutical Design*, 21(Mdd), 1369–1378.
- Juruena, M.F (2013) Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy & Behavior*. 38 (Sep), 148–159.
- Kalafatakis, K., Russell, G. M., Zarros, A., & Lightman, S. L. (2016). Temporal control of glucocorticoid neurodynamics and its relevance for brain homeostasis, neuropathology and glucocorticoid-based therapeutics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 12–25. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.11.009>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science. Neurology* (4^{ed.}). New York: McGraw-Hill.
- Kaymak, S. U., Demir, B., Şentürk, S., Tatar, I., Aldur, M. M., Uluğ, B., et al. (2010). Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 260, 217–223.
- Kaymaz, N., van Os, J., Loonen, A.J.M. & Nolen, W.A. (2008). Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, 1423–1436.
- Keating, C., Dawood, T., Barton, D. A., Lambert, G. W., & Tilbrook, A. J. (2013). Effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on plasma oxytocin and cortisol in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*, 13, 124. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-13-124>
- Kendler, K. S., Sheth, K., Gardner, C. O., & Prescott, C. a. (2002). Childhood parental loss and risk for first-onset of major depression and alcohol dependence: the time-decay of risk and sex differences. *Psychological Medicine*, 32, 1187–1194. <http://doi.org/10.1017/S0033291702006219>
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H. (1999) Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Psychosom Med*, 61, 154–162
- Kessler, R. C., & Üstün, T. B. (2008). The WHO World Mental Health Surveys: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders. New York, NY: Cambridge University Press.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A, Zhao SY, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III psychiatric

- disorders in the United States. Results from the National Co-morbidity Study. *Archives of General Psychiatry*. 51, 8–19
- Kessler, R. C., Sampson, N. A., Berglund, P., Gruber, M. J., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., ... Wilcox, M. A. (2015). Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 24(03), 210–226. <http://doi.org/10.1017/S2045796015000189>
- Klok, M. D., Giltay, E. J., Van der Does, a J. W., Geleijnse, J. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H., ... DeRijk, R. H. (2011). A common and functional mineralocorticoid receptor haplotype enhances optimism and protects against depression in females. *Translational Psychiatry*, 1(12), e62. <http://doi.org/10.1038/tp.2011.59>
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275–1286. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.001>
- Koolhaas, J. M., Bartolomucci, a., Buwalda, B., de Boer, S. F., Flügge, G., Korte, S. M., ... Fuchs, E. (2011). Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1291–1301. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(October), 894–902.
- Kudielka, B. M., Federenko, I. S., Hellhammer, D. H., Wust, S. (2006). Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in "early birds" and "night owls". *Biol Psychol* 72:141–146
- Leal, A.M. & Moreira, A.C. (1997) Food and the circadian activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brazilian Journal of Medical and Biology Research*, 30, 1391–1405.
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. a, & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 113–24. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Leh, S., Petrides, M. & Strafella, A. (2010) The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35, 70–85
- Levin, R. L., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., & Miller, G. A. (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive Therapy & Research*, 31, 211–233.
- Levine, S., & Ursin, H. (1991). What is stress? In M. R. Brown, G. F. Koob, & C. Rivier (Eds.), *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology* (pp. 3–21). New York: Marcel Dekker Inc.
- Leyman, L., De Raedt, R., Schacht, R., & Koster, E. H. W. (2007). Attentional biases for angry faces in unipolar depression. *Psychological Medicine*, 37(3), 393–402. <http://doi.org/10.1017/S003329170600910X>

- Lezak, M.D.; Howieson, D.B.; Loring, D.W.(2004). Orientation and Attention. In Neuropsychological Assessment (4th ed.).New York: Oxford University Press.
- Lim, J., Oh, I. K., Han, C., Huh, Y. J., Jung, I.-K., Patkar, A. a, ... Jang, B.-H. (2013). Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: a meta-analysis. *International Psychogeriatrics / IPA*, 1–15. doi:10.1017/S1041610213000689
- Liotti, M., & Mayberg, H.S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 23, 121–136
- Loman, M.M., Wiik, K. L., Frenn, K.A., Pollak, S.D. & Gunnar, M.R (2009) Postinstitutionalized children's development: growth, cognitive, and language outcomes. *J Dev Behav Pediatr*, 30, 426–434
- Lopez, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y. & Watson, S. J. A. E. (1998) Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol. Psychol.* 43 (8), 547–573.
- Luethi, M., Meier, B., & Sandi, C. (2009). Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2(January), 1–9. <http://doi.org/10.3389/neuro.08.005.2008>
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 24(1), 1–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233540>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, 434–445.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P. V., & Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *The Journal of Neuroscience*, 14, 2893–2903.
- Lynskey, M. T. (1998). The comorbidity of alcohol dependence and affective disorders: treatment implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 52(3), 201–9.
- Macfie J, Cicchetti D, Toth SL. (2001). The development of dissociation in maltreated preschool-aged children. *Dev. Psychopathol.*, 13, 233–54.
- MacMillan, H. L., Fleming, J. E., Streiner, D. L., Lin, E., Boyle, M. H., Jamieson, E., ... Beardslee, W. R. (2001). Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *The American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1878–1883.
- MacQueen, G. M., Yucel, K., Taylor, V. H., Macdonald, K., & Joffe, R. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 64, 880–883.

- Majer, M., Nater, U. M., Lin, J. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: a pilot study. *BMC Neurology*, 10:61.
- Malhi, G.S., Parker, G.B. & Greenwood, J. (2005). Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 94–105.
- Malloy-Diniz, L. F., Parreira, V. A., Sena, L. De, Gazinelli, R., & Fuentes, D. (2007). The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(55 31), 324–329.
- Maniam, J., Antoniadis, C., & Morris, M. J. (2014). Early-Life Stress, HPA Axis Adaptation, and Mechanisms Contributing to Later Health Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 5(May), 73. <http://doi.org/10.3389/fendo.2014.00073>
- Manning C, Cheers B: Child abuse notification in a country town. *Child Abuse Negl* (1995); 19:387–397
- Marsh, R., Gerber, A.J. & Peterson, B.S. (2008) Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47, 1233–1251.
- Martinez-Aran, A., Scott, J., Colom, F., Torrent, C., Tabares- Seisdedos, R., Daban, C., ... Vieta, E. (2009). Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 70, 1017–1023. <http://doi.org/10.4088/JCP.08m04408>
- Martins, C. M. S., Tofoli, S. M. D. C., Baes, C. V. W., & Juruena, M. (2011). Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. *Psychology & Neuroscience*, 4(2011), 219–227. <http://doi.org/10.3922/j.psns.2011.2.007>
- Martins, C. M. S., Von Werne Baes, C., de Carvalho Tofoli, S. M., & Juruena, M. F. (2014). Emotional Abuse in Childhood Is a Differential Factor for the Development of Depression in Adults. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(11), 774–782. <http://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000202>
- Mathews, A. & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 1, 167–195.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-Cortical Dysregulation: A Proposed Model of Depression. *Journal of Neuropsychiatry*, 9(3), 471-481.
- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193–207.
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9–34. <http://doi.org/10.1037/a0017336>
- McDermott, L.M. & Ebmeier, K.P. (2009) A meta analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders* 19: 1–8.

- McEwen, B. S. & Olie, J. P. (2005) Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry*, 10, 525–537.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.*, 87(3), 873–904.
- McFarlane, A., Clark, C. ., Bryant, R. ., Williams, L., Niaura, R., Paul, R., ... E, G. (2005). The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *J Integr Neurosci.*, 4(1), 27–40.
- McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., ... Baskaran, A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and Anxiety*, 30(6), 515–27. <http://doi.org/10.1002/da.22063>
- Mendlowicz, M.V., Jean-Louis, G., Kelsoe, J.R., Akiskal, H.S. (2005). A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J. Affect. Disord.* 131, 37–44.
- Menon, V., (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 15, 483–506.
- Michopoulos, I., Zervas, I. M., Pantelis, C., Tsaltas, E., Papakosta, V.-M., Boufidou, F., ... Lykouras, L. (2008). Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(4), 217–25. <http://doi.org/10.1007/s00406-007-0781-8>
- Miklos, I. H. & Kovacs, K. J. (2002) GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. *Neuroscience*, 113, 581–592.
- Miller, S., McTeague, L. M., Gyurak, A., Patenaude, B., Williams, L. M., Grieve, S. M., ... Etkin, A. (2015). Cognition-childhood maltreatment interactions in the prediction of antidepressant outcomes in major depressive disorder patients: Results from the Ispot-d trial. *Depression and Anxiety*, 604 (August 2014), 594–604. <http://doi.org/10.1002/da.22368>
- Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M. & Tabira, T. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 119, 887–897.
- Moffoot, a P., O'Carroll, R. E., Bennie, J., Carroll, S., Dick, H., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M. (1994). Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 32(4), 257–69. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7897090>
- Molet, J., Maras, P.M., Avishai-Eliner, S., Baram. T.Z. (2014) Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Dev Psychobiol.* 56(8),1675-88. doi: 10.1002/dev.21230
- Moriarty, A. S., Bradley, A. J., Anderson, K. N., Watson, S., Gallagher, P., & Mcallister-williams, R. H. (2014). Cortisol awakening response and spatial working memory in

- man: a U-shaped relationship. *Human Psychopharmacology Clinical Experience*, 29(February), 295–298. <http://doi.org/10.1002/hup>
- Mueller, T.I., Leon, A.C., Keller, M.B., Solomon, D.A., Endicott, J., Coryell, W., Warshaw, M., Maser, J.D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1000–1006
- Muirhead, R. F. (1901). Stress - Its Definition. *Nature*, 64 (1652).
- Murgatroyd, C. A., Peña, C. J., Podda, G., Nestler, E. J., & Nephew, B. C. (2015). Early life social stress induced changes in depression and anxiety associated neural pathways which are correlated with impaired maternal care. *Neuropeptides*. <http://doi.org/10.1016/j.npep.2015.05.002>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996a). Evidence-based health policy--lessons from the global burden of disease study. *Science*, 274(5288), 740–743. <http://doi.org/10.1126/science.274.5288.740>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996b). The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability and the contributions of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 349, 1436–1442.
- Nascimento, E. & Figueiredo, V. L. M. (2002). A terceira edição das Escalas Wechsler de Inteligência. Em: Primi, R. (Org). *Temas em Avaliação Psicológica*. (pp. 61-79). Campinas: IBAP - Instituto Brasileiro de Avaliação Psicológica.
- Nascimento, E. (2005). *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Navalta, C. P., Polcari, A., Webster, D. M., Boghossian, A. & Teicher, M. H. (2006) Effects of childhood sexual abuse on neuropsychological and cognitive function in college women. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18, 45–53
- Navarro-Mateu, F., Tormo, M. J., Salmerón, D., Vilagut, G., Navarro, C., Ruíz-Merino, G., ... Alonso, J. (2015). Prevalence of Mental Disorders in the South-East of Spain, One of the European Regions Most Affected by the Economic Crisis: The Cross-Sectional PEGASUS-Murcia Project. *Plos One*, 10(9), e0137293. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0137293>
- Nemeroff, C. B. (1996). The corticotropin-releasing factor : CRF hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*, 1(4), 336.
- Nestler, E. J., Barrot, M., Dileone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression Review. *Neuron*, 34, 13–25.
- Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R.M., Schlattmann, P., (2005) Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients:

- correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research*, 129–135.
- Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS (2004) The amygdala and persistent pain. *The Neuroscientist*, 10:221–234.
- Ney, P.G. (1987) Does verbal abuse leave deeper scars: a study of children and parents. *Can J Psychiatry*, 32:371–378
- Ney, P.G., Fung, T. & Wickett, A.R. (1994) The worst combinations of child abuse and neglect. *Child Abuse Negl*, 18, 705–714.
- Nierenberg, A. A., Trivedi, M. H., Fava, M., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Wisniewski, S. R., ... Rush, A. J. (2007). Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3-4), 214–21. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.005>
- Nikulina, V. & Widom, C.S. (2013) Child maltreatment and executive functioning in middle adulthood: a prospective examination. *Neuropsychology*, 27(4), 417–27. doi: 10.1037/a0032811.
- Oitzl, M.S., Reichardt, H.M., Joëls, M., de, E.R., 2001. Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 12790–12795.
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004). Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na População Brasileira Rey Complex Figure Validation for the Brazilian Population. *Avaliação Psicológica*, 1(3), 33–38.
- Opel, N., Redlich, R., Zwanzger, P., Grotegerd, D., Arolt, V., Heindel, W., ... Dannlowski, U. (2014). Hippocampal Atrophy in Major Depression: a Function of Childhood Maltreatment Rather than Diagnosis? *Neuropsychopharmacology*, 39(12), 1–9. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.145>
- Organização Mundial de Saúde – OMS. (2001). *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope* - WHO – Genebra.
- Otte, C., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Kaczmarczyk, M., Richter, S., Quante, A., ... Hinkelmann, K. (2014). Mineralocorticoid Receptor Stimulation Improves Cognitive Function and Decreases Cortisol Secretion in Depressed Patients and Healthy Individuals. *Neuropsychopharmacology*, 1–8. doi:10.1038/npp.2014.181
- Padesky, C. A., & Mooney, K. A. (1990). Presenting the cognitive model to clients. *International Cognitive Therapy Newsletter*, 6, 13–14. Retrieved from www.padesky.com
- Palmer, S.M., Crewther, S.G. & Carey, L.M. (2015) A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Front. Hum. Neurosci.*, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.01045>.

- Pariante, C.M., Nemeroff, C.B. & Miller, A.H.. (1995) Glucocorticoid receptors in depression. *Isr. J. Med. Sci.* 31: 705–712.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. & Barratt, E. S. (1995) Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol.* 51(6), 768-74.
- Pechtel, P. & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214, 55-70. doi: 10.1007/s00213-010-2009-2
- Perna, G., Vanni, G., Di Chiaro, N. V., Cavedini, P., & Caldirola, D. (2014). Childhood trauma, temperament, and character in subjects with major depressive disorder and bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(9), 695–8. <http://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000186>
- Phillips, R. G. & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*, 106, 274–285.
- Pizzagalli, D. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36, 183–206.
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in rats. *Mol. Brain Res.*, 18, 195-200.
- Pollak, S. D., Nelson, C. A., Schlaak, M. F., Roeber, B. J., Wewerka, S. S., Wiik, K. L., ... Gunnar, M. R. (2010). Neurodevelopmental effects of early deprivation in postinstitutionalized children. *Child Development*, 81(1), 224–36. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01391.x>
- Pompili, M., Iliceto, P., Innamorati, M., Rihmer, Z., Lester, D., Akiskal, H. S., ... Tatarelli, R. (2009). Suicide risk and personality traits in physically and/or sexually abused acute psychiatric inpatients: a preliminary study. *Psychological Reports*, 105(2), 554–68. <http://doi.org/10.2466/PRO.105.2.554-568>
- Porter, R.J., Bourke, C. & Gallagher, P., (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41, 115–128.
- Posener, J. A. DeBattista, C., Williams, G. H., Chmura Kraemer, H., Kalehzan, B. M., Schatzberg, A. F. (2000) 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry* 57:755–760.
- Post, R. M. (1992) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149, 999-1010.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F. & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.*, 61, 2539-2549.

- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol. Med.*, 27, 1277–1285.
- Putman, P., & Roelofs, K. (2011). Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 439–448.
- Quinn, C. R., Harris, A., Felmingham, K., Boyce, P., & Kemp, A. (2012). The impact of depression heterogeneity on cognitive control in major depressive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(11), 1079–88. <http://doi.org/10.1177/0004867412461383>
- Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S. & Zihl, J. (2009) Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine*, 39, 603–614.
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117, 2505–2511.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., Dolan, R. J. (2004) Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neurosci*, 7, 278–285.
- Robbins, T. W., Elliott, R., & Sahakian, B. J. (1996). Neuropsychology dementia and affective disorders. *British Medical Bulletin*, 52(3), 627–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8949262>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029–2040. <http://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Roelofs, K., Bakvis, P., Hermans, E. J., Pelt, V., J, Honk, V. (2007). The effects of social stress and cortisol responses on the preconscious selective attention to social threat. *Biological Psychology*, 75(1), 1-7.
- Roosendaal, B., McEwan, B. S., & Chattarj, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 423-433.
- Ruiz-Roa, S. L.; Elias, P. C. L.; de Castro, M.; Moreira, A. C. (2013) The Cortisol Awakening Response (CAR) is blunted in patients with active Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 168, 657–664. doi: 10.1530/EJE-12-0982
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905>
- Russo, M., Mahon, K., Shanahan, M., Ramjas, E., Solon, C., Braga, R. J., & Burdick, K. E. (2014). Affective temperaments and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, 51–56. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.038>

- Rutter, M. & O'Connor, T.G (2004) Are there biological programming effects for psychological development? Findings from a study of Romanian adoptees. *Dev Psychol*, 40, 81–94
- Ryan, KA, Dawson, EL, Kassel, MT, Weldon, AL, Marshall, DF, Meyers, KK, Gabriel, LB, Vederman, AC, Weisenbach, SL, McInnis, MG, Zubieta, JK, Langenecker, S. (2015). Shared dimensions of performance and activation dysfunction in cognitive control in females with mood disorders. *Brain*, 138 (Pt 5), 1424–34. <http://doi.org/10.1093/brain/awv070>.
- Sabban, E. L. & Kvetnansky, R. (2001) Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. *Trends Neurosci*. 24, 91–98.
- Salgado, J. V., Malloy-Diniz, L. F., Silva, S., Abrantes, C., Schlottfeldt, C. G., Guimarães, W., ... Fuentes, D. (2011). Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey : aplicabilidade para uma amostra de adultos brasileiros. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33, 234–237.
- Sapolsky RM (1996) Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, 1(1), 1–19.
- Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48(8), 755–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063972>
- Sapolsky, R. M. & Meaney, M. J. (1986) Maturation of the adrenocortical stress response in the rat: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res Rev*, 11, 65–76.
- Sar, V., Akyüz, G., Kundakçi, T., Kiziltan, E., & Dogan, O. (2004). Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2271–2276.
- Savitz, J.B. & Drevets, W.C. (2009) Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 164: 300–330
- Schlosser, N., Wolf, O. T., Fernando, S. C., Riedesel, K., Otte, C., Muhtz, C., ... Wingenfeld, K. (2010). Effects of acute cortisol administration on autobiographical memory in patients with major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 35(2), 316–320. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.015> [pii]
- Schmidt-Reinwald, A., Pruessner, J.C., Hellhammer, D.H., Federenko, I., Rohleder, N., Schurmeyer, T.H., Kirschbaum, C., (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci*. 64, 1653–1660.
- Schuckit, M. A., Smith, T. L., & Kalmijn, J. (2013). Relationships among independent major depressions, alcohol use, and other substance use and related problems over 30 years in 397 families. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 74(2), 271–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23384375>

- Schwabe, L., Hoffken, O., Tegenthoff, M., & Wolf, O. T. (2013). Stress-induced enhancement of response inhibition depends on mineralocorticoid receptor activation. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2319–2326. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.001.
- Seyle, H. (1936). A syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 138, p. 32.
- Seyle, H. (1950). The Physiology and Pathology of Exposures to Stress. *Acta Medica Publ.*, Montreal.
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586–3594. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). 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*, 59(Suppl 20), 22–33;quiz 34–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Sheline, Y. I., Gado, M. H. & Kraemer, H. C. (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160, 1516–1518.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin* 139, 81–132. doi: 10.1037/a0028727
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Shea, M. T., Warshaw, M., Maser, J. D., Coryell, W., & Endicott, J. (1997). Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1001–1006.
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K., ... Mendlewicz, J. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1062–70.
- Spiga, F., Walker, J. J., Gupta, R., Terry, J. R., & Lightman, S. L. (2015). Glucocorticoid dynamics: Insights from mathematical, experimental and clinical studies. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T55–T66. doi: 10.1530/JOE-15-0132
- Spijker, A. T., & van Rossum, E. F. C. (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. Focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 199–215. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04985.x>
- Squire, L., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380–1386

- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385–395. doi: 10.1016/j.paid.2009.04.008
- Stang, H. J., Gunnar, M. R., Snellman, L., Condon, L. M. & Kestenbaum, R. (1988) Local anesthesia for neonatal circumcision. Effects on distress and cortisol response. *JAMA*, 259(10), 1507-11.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S.; Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological tests - administration, norms, and commentary*. (3^a ed.) New York: Oxford University Press.
- Sullivan, R., Wilson, D. A., Feldon, J., Yee, B. K., Meyer,..., Braun, K. (2006). The International Society for Developmental Psychobiology annual meeting symposium: Impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Dev Psychobiol*, 48(7), 583-602.
- Tarullo, A.R. & Gunnar, M.R. (2006) Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav*, 50, 632–9. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.010
- Tavares, J. V. T., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2003). Cognition in mania and depression. *Psychological Medicine*, 33(6), 959–967. doi:10.1017/S0033291703008432
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 33–44. [http://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00007-1](http://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00007-1)
- Teicher, M. H., Anderson, C. M., & Polcari, A. (2012). Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus , and subiculum. *PNAS*, 209(9).
- Teicher, M. H., Samson, J., Polcari, A., & McGreenery, C. E. (2006). Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry*, 163(6), 993–1000. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.6.993>
- Teicher, M. H. & Samson, J. A. (2013) Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170:1114–1133.
- The Psychological Corporation. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Thompson, C. (1989) Affective disorders. In: C. Thompson (Eds.), *The Instruments of Psychiatric Research*. John Wiley.
- Tofoli, S. M. D. C. (2013). *Avaliação da Resposta Terapêutica Durante Tratamento no Hospital Dia HC-FMRP-USP: Avaliações Psicométricas e Psiconeuroendócrinas em Pacientes Com Depressão e História de Maus Tratos*. (Dissertação de Mestrado) Universidade de São Paulo.

- Toth, S. L., & Cicchetti, D. (2013). A Developmental Psychopathology Perspective on Child Maltreatment. *Child Maltreat.*, 18(3), 135–139. <http://doi.org/10.1177/1077559513500380>
- Tsumura, H., & Shimada, H. (2012). Acutely Elevated Cortisol in Response to Stressor Is Associated with Attentional Bias Toward Depression-Related Stimuli but Is Not Associated with Attentional Function. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 37, 19-29. doi: 10.1007/s10484-011-9172-z.
- Tunnard, C., Ranea L. J, Wooderson, S. C, Markopoulou, K., Poonb, L., Fekadua, A., Juruena, M. F. & Cleare, A. J. (2013) The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.*, 152-154, 122-130. doi:10.1016/j.jad.2013.06.037
- Turek FW, Van Reeth O (1995) Circadian rhythms. In: Freegly MJ, Blatteis CM (eds) *Handbook of physiology: adaptation to the environment*. Oxford University Press, New York, pp 1329– 1359
- Van Eijndhoven, P., van Wingen, G., van Oilen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Verkes, R. J., et al. (2009). Amygdala volume marks the acute state in early course of depression. *Biological Psychiatry*, 65, 812-818
- Van Praag HM (2004) Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 (5), 891- 907
- Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., & Fleck, M. P. (2015). Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PloS One*, 10(8), e0136037. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0136037>
- Vares, E. A., Salum, G. A., Spanemberg, L., Caldieraro, M. A., Souza, H. De, Borges, R. D. P., & Fleck, M. P. (2015). Childhood trauma and dimensions of depression : a specific association with the cognitive domain. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Epub Novem. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1764>
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–96. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Wagner, S., Mu, C., Helmreich, I., & Huss, M. (2014). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. doi: 10.1007/s00787-014-0559-2.
- Watson, S., Gallagher, P., Porter, R. J., Smith, M. S., Herron, L. J., Bulmer, S., ... Ferrier, I. N. (2012). A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biological Psychiatry*, 72(11), 943–9. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.029>
- Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S 2006 Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 312-324.

- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF & Hellman L. (1971) Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33 14–22. doi:10.1210/jcem-33-1-14
- Westheide, J., Quednow, B. B., Kuhn, K. U., Hoppe, C., Cooper-Mahkorn, D., Hawellek, B., ... Wagner, M. (2008). Executive performance of depressed suicide attempters: the role of suicidal ideation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 258, 414–21. <http://doi.org/10.1007/s00406-008-0811-1>
- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry*, 64, 49–56.
- Wilkinson, L., & American Psychological Association Task Force on Statistical Inference, T. (1999). Statistical methods in psychology journals: Guidelines and explanations. *American Psychologist*, 54(8), 594–604. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.54.8.594>
- Williams, J. B. W., Kobak, K. A., Bech, P., Engelhardt, N., Evans, K., Lipsitz, J., ... Kalali, A. (2008). The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *International Clinical Psychopharmacology*, 23(3), 120–9. <http://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f948f5>
- Wilson, H. W., & Widom, C. S. (2010). Predictors of drug-use patterns in maltreated children and matched controls followed up into middle adulthood. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 71(6), 801–9.
- Wingo, A. P., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disorders*, 11, 113–125. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x
- Wong, M. L. & Licinio, J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Rev. Neurosci.* 2, 343–351 (2001).
- Woodruff, E., Genaro, L. T., Landeira-Fernandez, J., Cheniaux, E., Laks, J., Jean-Louis, G., ... Mendlowicz, M. V. (2011). Validation of the Brazilian brief version of the temperament auto-questionnaire TEMPS-A: the brief TEMPS-Rio de Janeiro. *J. Affect. Disord.* 134(1-3), 65–76. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.005>
- Wossink, J., Karst, H., Mayboroda, O. & Joëls, M. (2001) Morphological and functional properties of rat dentate granule cells after adrenalectomy. *Neuroscience*, 108, 263–272
- Xu, G., Lu, W., Ouyang, H., Dang, Y., Guo, Y., Miao, G., Bessonov, D., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., Lin, K., (2014) Association of affective temperaments measured by TEMPS-A with cognitive deficits in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 161, 109–115.
- Young AH, Gallagher P, Porter RJ (2002) Elevation of the cortisol–dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry*, 159, 1237–1239
- Zakzanis, K. K. (1998). Brain is related to behaviour ($p < 0.5$). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 419–427.

- Zakzanis, K. K. (2001) Statistics to tell the truth, the whole truth, and nothing but the truth: Formulae, illustrative numerical examples, and heuristic interpretation of effect size analyses for neuropsychological researchers. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(7), 653-67
- Zakzanis, K., Leach, L., & Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological Differential Diagnosis*. Netherlands: Swets & Zeitlinger.
- Zhang, J., Wang, J., Wu, Q., Kuang, W., Huang, X., He, Y. & Gong, Q. (2011). Disrupted brain connectivity networks in drug-naïve, first-episode major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 70, 334–342.

APÊNDICE

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por meio deste termo, você está sendo convidado (a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa

LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre as consequências do estresse sofrido na infância em alguns aspectos da vida de pessoas adultas.

O principal objetivo dessa pesquisa é avaliar a associação entre o histórico de estresse precoce com diagnóstico de transtornos do humor e comorbidades, alterações no eixo hormonal relacionado ao estresse e em funções cognitivas. As avaliações serão realizadas no serviço de psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, sempre por profissionais da área da saúde treinados para os procedimentos. O diagnóstico e os dados colhidos poderão ser úteis em saúde coletiva capazes de propor intervenções na área dos maus tratos infantis e na sua associação com os transtornos psiquiátricos.

A sua participação é voluntária e envolverá o fornecimento de informações sobre fatos da história da sua vida e fatos da sua situação atual ao responder questionários e entrevistas. Você receberá instruções para que preencha sozinho alguns questionários. Esses instrumentos serão entregues em envelopes, e você poderá respondê-los em casa ou em outro ambiente em que se sinta à vontade. Todos eles devem ser devolvidos no prazo de uma semana. Caso tenha dúvidas no preenchimento, haverá uma pesquisadora à disposição pra esclarecê-las e oferecer um feedback da sua avaliação.

Estamos cientes que a natureza de algumas das informações que lhe solicitaremos poderá ser penosa e delicada, e não desejamos provocar maiores sofrimentos ao lembrá-las. Se você, mesmo assim, aceitar participar desta pesquisa, estaremos disponíveis para conversar sobre quaisquer sofrimentos despertados, e encaminhá-la, se necessário, para o atendimento psicológico ou médico adicional que se fizer necessário.

Além disso, pode ser solicitado a você que colha amostras de saliva (cuspe) para um exame hormonal. Para isso, você será ensinado(a) a coletar um pouco de saliva em um algodão e depois guardar dentro de um tubinho e colocar na sua geladeira. Essa coleta será repetida seis vezes: às 22h, assim que você acordar na manhã seguinte, 30 e 60 minutos depois, às 9:00 horas e às 22h do dia seguinte. Há ainda a possibilidade de que uma médica peça para que você tome um comprimido algum tempo antes de fazer essa coleta. Será também necessário realizar um exame de sangue, em que uma enfermeira irá colher cerca de 20 ml (uma colher de sopa) de sangue, e cuja picada da agulha não doerá mais do que uma coleta de sangue usual. Para a avaliação das funções cognitivas, uma psicóloga administrará alguns testes psicológicos compreendidos dentro de uma bateria de testes padrão comum para todos os participantes.

Você terá o número do telefone de um médico da nossa equipe, no caso de sentir algum desconforto. Caso, em algum momento do estudo, seja necessário encaminhamento para os serviços de saúde, você será encaminhado(a) pelo médico responsável aos serviços de saúde públicos oferecidos na comunidade.

Seus registros médicos, e as informações que você fornecer serão tratados sempre confidencialmente (mantidos em segredo). Por outro lado, evitando que você seja

identificada, os resultados desse estudo poderão vir a serem publicados em revistas científicas, ou serem levados para discussão com outros profissionais da área da saúde

É importante que você saiba que a pesquisa garante a você:

- 1- Acesso, a qualquer tempo, às informações a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa.
- 2- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.
- 3- Confidencialidade, sigilo e privacidade.

Riscos e Benefícios da Pesquisa

Essa pesquisa não envolve procedimentos arriscados para você. Por outro lado, a sua participação não garante nenhum benefício imediato a você, os benefícios serão indiretos e futuros.

Informações sobre a pesquisa científica

Título dos projetos envolvidos:

- “O Impacto da História de Estresse Precoce nos Transtornos do Humor”
- “A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: O Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticóides (RG) e Mineralocorticóides (RM)”
- “Do Estresse Precoce à Depressão: Avaliação da atividade do eixo HPA e da função cognitiva”.

Unidade: Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Pesquisadoras responsáveis:

• Camila Maria Severi Martins, Terapeuta
upacional	Doutorandas do Curso de Pós-
Graduação em Saúde Mental da
Faculdade Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo.
• Cristiane Von Werne Baes, Psiquiatra	
• Nayanne Beckmann Bosaipo, Psicóloga	

Endereço: Hospital-dia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Rua Tenente Catão Roxo, 2650

CEP: 14051-140

Ribeirão Preto/SP

Telefone: (16) 3602 – 4623

Docente responsável: Prof. Dr. Mário Francisco Juruena.

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Email: juruena@fmrp.usp.br

Fone: (16)3602-4614, Fax: (16)36307961 , Celular: (16)81398456

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que, após conveniente explicação pelo pesquisador, e após ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

Ribeirão Preto, de.....de 20.....

Assinatura do participante ou de seu representante legal

Assinatura do pesquisador

Apêndice B - Instruções para a coleta de amostras de saliva

Avaliação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal na Depressão

Por favor, no jantar não ingerir bebidas alcóolicas nem proteínas em excesso (ex.: churrasco). Evite exercícios físicos e situações de estresse durante o período das coletas.

1. Às 22h (dez da noite).

Primeiramente, caso faça uso de medicações, mantenha a sua rotina.

Em seguida, tome a medicação do estudo fornecida pelas pesquisadoras e faça a coleta da saliva no tubo de *Salivette* marcado com o número **1**.

Anote a hora exata da coleta na FOLHA DE REGISTRO fornecida pelas pesquisadoras.

**** Consulte a Folha “Instruções para Coleta com *Salivettes*”**

para obter detalhes de como realizar a coleta de saliva. **

2. Ao acordar no dia seguinte.

Pegue o tubo *Salivette* marcado com o número **2** e colete a sua segunda amostra imediatamente após acordar.

Não escove os dentes e não fume. Preferencialmente mantenha o jejum até a coleta de sangue no hospital. Caso não seja possível manter o jejum, evite café, chás e proteínas.

Após um intervalo de 30 minutos, continue coletando amostras de saliva nos momentos indicados. Agora você já pode escovar os dentes.

3. 30 minutos após acordar. Tubo *Salivette* número **3**.

4. 60 minutos após acordar. Tubo *Salivette* número **4**.

Por favor, traga as amostras, a tabela preenchida até o item 4 e (se houver) os questionários adicionais fornecidos até o Hospital Dia Psiquiátrico – FMRP/USP.

Endereço: Rua Tenente Catão Roxo, 2650, Bairro Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP.

Você pode entregar esses materiais às seguintes pessoas:

Maira Ricci Enfermeira Responsável	Nayanne B. Bosaipo Psicóloga	Cristiane V. W. Baes Psiquiatra	Camila M. S. Martins Terapeuta Ocupacional
Pesquisadoras do Programa de Assistência, Ensino e Pesquisa em Estresse, Trauma e Doenças Afetivas (EsTraDA).			
Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Mario Francisco Juruena. Coordenador do Hospital Dia Psiquiátrico. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP. Universidade de São Paulo-USP”			

OBSERVAÇÃO: Para darmos continuidade à pesquisa, você fará ainda **2 coletas de saliva adicionais**.

5. Ao chegar ao Hospital Dia. Tubo *Salivette* número **5**. Esta amostra será coleta no hospital antes da coleta de sangue. Depois dela você já pode tomar café da manhã.

6. Às 22 horas do dia da coleta de sangue. Tubo *Salivette* número **6**. Tome as suas medicações de costume e realize a coleta da amostra. Mantenha a amostra na geladeira e leve-a Hospital Dia na manhã seguinte. Entregue-a uma das pessoas mencionadas acima.

Se você tiver qualquer dúvida sobre essas instruções, por favor telefone às pesquisadoras citadas, no celular fornecido ou no número 3602-0371. Você pode também telefonar ao Pesquisador Responsável, o Dr. Mario Juruena, tel: 98139-8456. Obrigada pela sua participação.

INSTRUÇÕES PARA COLETA COM SALIVETTES

Como coletar as amostras de saliva:

- 1) Pegue o *salivette* com o número apropriado e remova a tampa.

- 2) Insira o algodão na tampa do *salivette* conforme representado a seguir, e então, use o conjunto para posicionar o algodão em sua boca. **Não toque o algodão com suas mãos.**

Mastigue gentilmente o algodão, movendo-o por toda a boca, durante 2 (dois) minutos. Pode parecer muito tempo, mas é o necessário para o laboratório.

- 3) Remova o algodão da sua boca com a ajuda da tampa do *salivette*, sem tocar o algodão com os dedos. Pode ser mais fácil se você estiver se olhando em um espelho. A seguir, coloque o algodão no interior do tubo (conforme representado acima), sem tocá-lo com os dedos.
- 4) Posicione firmemente a tampa no *salivette*.
- 5) Guarde as amostras coletadas na geladeira.

Apêndice C- Folha de registro das coletas de saliva

Nome: _____

Data: _____

FOLHA DE REGISTRO

Por favor, preencha a tabela abaixo com as informações referentes a cada amostra de saliva coletada.

Número do Tubo	Amostra	Hora exata em que a amostra foi coletada	Se acidentalmente você vivenciou ou passou por alguma situação diferente do protocolo estabelecido, favor anotar abaixo.
<i>EXEMPLO 1</i>	<i>Ex.: ao acordar</i>	<i>6h</i>	<i>Tomei café e fumei.</i>
<i>EXEMPLO 2</i>	<i>Ex. 22 horas</i>	<i>22h15</i>	<i>Briguei com meu esposo</i>
1	22 horas		
2	Ao acordar		
3	30 min. após acordar		
4	60 min. após acordar		
5	9 horas		
6	22h horas do dia da coleta de sangue		

Apêndice D - Ficha de Identificação Sociodemográfica

NÚMERO DO SUJEITO: _____

**PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS
IDENTIFICAÇÃO**

Nome: _____

Registro do HC: _____

Email: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Peso: _____ Altura: _____

Sexo: () Feminino () Masculino

Possui Religião: () Sim () Não () Ignorado

Estado civil: () Solteiro () Companheiro/a () Viúvo

Cor: () Branco () Pardo () Preto () Amarelo

Escolaridade: () analfabeto () Anos de estudo formal: _____

(Analfabeto: 0 ; Ensino Fundamental: 8 anos; Ensino Médio: 11 anos; Ensino Superior: mais que 12anos)

Profissão: _____

() ativo () inativo

Renda Pessoal: R\$ _____ Renda Familiar: R\$ _____

Filhos: () Sim () Não Número: _____

Abortos prévios: () Sim () Não Número: _____

Reside: () sozinho () outras pessoas

Adotado: () Sim () Não Gêmeo: () Sim () Não _____

Doenças Clínicas: () DM () HAS () Cardiopatias () epilepsia () enxaqueca ()
dislipidemia () outras: _____

Medicamentos em uso: () Sim () Não

Descrição e dosagem	Tempo de uso

Uso de Anticoncepcional: () Sim () Não

Menopausa: () Sim () Não Reposição Hormonal: () Sim () Não

Tabagista: () Sim () Não tempo _____ n.º cigarros /dia _____

Uso de Bebida Alcoólica: () Sim () Não tempo _____ quantidade dose/dia _____
tipo de bebida: _____

Drogas ilícitas: () Sim () Não tempo _____ quantidade dose /dia _____
tipo: _____

Tratamentos Psiquiátricos Prévios: () Sim () Não _____

Internações Psiquiátricas Prévias: () Sim () Não _____

Início da doença: _____ Duração (anos desde o diagnóstico): _____

Comorbidades: _____

	Nº internações	Local
Internação integral		
Semi-internação		

Tentativa de Suicídios Prévios: () Sim () Não _____ vezes

Doença mental na família de primeiro grau (Pai, mãe e filhos): () Sim () Não
qual(ais) familiar(es) e qual(ais) diagnóstico(s): _____

Doença mental na família de segundo grau (Irmãos e Avós): () Sim () Não
qual(ais) familiar(es) e qual(ais) diagnóstico(s): _____

Internação atual no HD: () Sim () Não

Data de Admissão: ____/____/____ Data de Alta: ____/____/____

Diagnóstico Psiquiátrico na Admissão: _____

Diagnóstico Psiquiátrico na Alta: _____

Internação prévia no HD: () Sim () Não quantas: _____

Acompanhamento no HD e grupos de pós-alta no HD: () Sim () Não

Quais: _____

Apêndice E - Tabelas de correlação entre as medidas de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e os escores de desempenho neuropsicológicos em pacientes depressivos

Tabela E.1 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e os escores de desempenho neuropsicológicos de pacientes depressivos com estresse precoce (EP+: n=23)

		Cortisol no Plasma	CS 22hi	CS Ao Acor- dar	CS 30 min	CS 60 min	CS Basal	AUC 0- 30'-60'	AUC 22hi- 9h	CARi%	RC%
RAVLT - A6	ρ	0.19	-0.23	0.24	-0.13	0.34	0.09	0.01	0.05	-0.18	-0.15
	p	0.38	0.28	0.28	0.54	0.11	0.67	0.97	0.81	0.41	0.48
RAVLT - A7	ρ	0.29	-0.18	0.22	0.03	0.35	0.13	0.11	0.14	-0.14	-0.17
	p	0.18	0.40	0.30	0.89	0.10	0.55	0.62	0.54	0.54	0.44
RAVLT - LOT	ρ	0.22	-0.25	0.50*	0.01	0.35	0.12	0.14	0.09	-0.30	-0.19
	p	0.32	0.24	0.02	0.97	0.10	0.59	0.53	0.70	0.16	0.37
RAVLT - REC	ρ	0.37	-0.23	-0.10	-0.11	0.26	0.08	-0.03	0.08	0.01	-0.13
	p	0.09	0.29	0.64	0.62	0.24	0.73	0.89	0.72	0.98	0.55
FCR - Escore no desenho de cópia	ρ	0.12	-0.07	-0.12	0.21	0.27	0.27	0.27	0.27	0.26	-0.28
	p	0.57	0.74	0.59	0.33	0.20	0.22	0.21	0.22	0.22	0.20
FCR - Escore no desenho de memória	ρ	0.23	-0.32	-0.04	0.16	0.40	0.17	0.22	0.15	0.12	-0.29
	p	0.28	0.14	0.86	0.46	0.06	0.44	0.31	0.50	0.60	0.18
Dígitos - parte Direta	ρ	0.24	-0.22	0.10	0.40	0.20	0.04	0.32	0.00	0.02	-0.14
	p	0.28	0.32	0.64	0.06	0.36	0.87	0.14	0.99	0.92	0.53
Dígitos - parte Indireta	ρ	0.17	-0.23	0.03	.679**	0.27	0.18	0.56**	0.19	0.29	-0.19
	p	0.43	0.30	0.91	<0.001	0.21	0.42	0.005	0.38	0.18	0.39
CTT - Tempo na Parte A	ρ	-0.23	0.36	-0.14	-0.69**	-0.32	-0.21	-0.61**	-0.19	-0.12	0.35
	p	0.30	0.09	0.54	<0.001	0.14	0.34	0.002	0.39	0.57	0.10
CTT - Tempo na Parte B	ρ	-0.38	0.39	0.06	-.466*	-.47*	-0.21	-0.51*	-0.20	-0.38	0.32
	p	0.07	0.07	0.80	0.03	0.02	0.33	0.01	0.36	0.07	0.14
Stroop - Cartão 3	ρ	-0.18	0.33	-0.03	-0.29	-0.49*	-0.33	-0.41	-0.28	-0.26	0.42*
	p	0.40	0.12	0.90	0.18	0.02	0.13	0.05	0.19	0.23	0.05
Teste Stroop - Escore de Interferência	ρ	-0.08	0.23	-0.28	-0.35	-0.45*	-0.23	-0.47*	-0.19	-0.07	0.35
	p	0.73	0.29	0.20	0.10	0.03	0.29	0.02	0.39	0.74	0.10
WCST - N° de Respostas Perseverativas	ρ	-0.05	0.51*	-0.32	-0.26	-0.28	-.455*	-0.28	-0.39	0.16	0.61**
	p	0.81	0.01	0.14	0.24	0.20	0.03	0.19	0.06	0.46	0.002
Fluência Verbal - Escore total	ρ	-0.18	0.08	-0.08	0.14	-0.05	0.00	0.02	0.08	0.03	0.05
	p	0.40	0.71	0.72	0.54	0.81	1.00	0.94	0.72	0.90	0.81
WAIS -QI Verbal	ρ	0.20	-0.15	0.11	0.39	0.20	0.06	0.34	0.05	0.04	-0.17
	p	0.36	0.48	0.60	0.06	0.36	0.79	0.11	0.83	0.84	0.45
PWAIS -QI de Execução	ρ	0.40	-0.25	0.13	.485*	.508*	0.24	0.56**	0.22	0.14	-0.36
	p	0.06	0.24	0.55	0.02	0.01	0.26	0.01	0.32	0.52	0.09

Nota: ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p: significância estatística (bi-caudado). RAVLT: teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; RAVLT - A6 e A7: Número de palavras recordadas nas tentativas de 6 e 7; (continua)

(Continuação) RAVLT - LOT: total de palavras aprendidas entre as tentativas 1 a 5; RAVLT - REC: número de palavras reconhecidas em uma lista impressa. FCR: Teste da Figura Complexa de Rey. CTT: Teste de Trilhas Coloridas. WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. WAIS: Escala Wechsler de de Inteligência para adultos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela E.2 - Correlações entre as medidas de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e os escores de desempenho neuropsicológicos de pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-: n=9)

		Cortisol no Plasma	CS 22hi	CS Ao Acor- dar	CS 30 min	CS 60 min	CS Basal	AUC 0-30'- 60'	AUC 22hi- 9h	CARi %	RC%
RAVLT - A6	ρ	-0.09	0.00	0.58	0.33	0.39	0.28	0.44	0.33	-0.15	-0.30
	p	0.81	1.00	0.10	0.38	0.30	0.47	0.24	0.39	0.70	0.43
RAVLT - A7	ρ	0.08	-0.26	0.61	0.33	0.48	0.40	0.47	0.40	-0.18	-0.46
	p	0.83	0.50	0.08	0.38	0.19	0.28	0.20	0.28	0.63	0.21
RAVLT - LOT	ρ	0.13	-0.47	0.34	0.38	0.43	0.38	0.43	0.33	0.17	-0.45
	p	0.73	0.20	0.37	0.32	0.24	0.31	0.24	0.38	0.67	0.22
RAVLT - REC	ρ	0.05	-0.09	0.79*	0.72*	0.62	0.23	0.75*	0.25	-0.30	-0.27
	p	0.90	0.82	0.01	0.03	0.08	0.55	0.02	0.52	0.43	0.49
FCR - Escore no desenho de cópia	ρ	0.09	0.20	0.07	0.50	0.17	0.22	0.34	0.22	0.30	-0.12
	p	0.82	0.60	0.85	0.17	0.65	0.57	0.37	0.57	0.44	0.75
FCR - Escore no desenho de memória	ρ	-0.19	0.15	0.45	0.77*	0.74*	0.70*	0.78*	0.78*	-0.08	-0.64
	p	0.63	0.70	0.22	0.02	0.02	0.04	0.01	0.01	0.83	0.06
Dígitos - parte Direta	ρ	0.36	0.20	0.40	-0.11	-0.14	-0.24	-0.07	-0.27	-0.42	0.20
	p	0.35	0.60	0.28	0.78	0.71	0.54	0.86	0.48	0.27	0.60
Dígitos - parte Indireta	ρ	0.27	0.11	0.74*	-0.10	0.00	-0.28	0.04	-0.28	-0.95**	0.23
	p	0.48	0.77	0.02	0.80	1.00	0.47	0.91	0.47	0.00	0.56
CTT - Tempo na Parte A	ρ	-0.03	-0.44	-0.84**	-0.51	-0.52	-0.33	-0.59	-0.43	0.63	0.29
	p	0.95	0.24	0.00	0.16	0.15	0.38	0.09	0.25	0.07	0.44
CTT - Tempo na Parte B	ρ	0.15	0.20	-0.46	-0.82**	-0.65	-0.47	-0.78*	-0.48	0.07	0.43
	p	0.70	0.60	0.21	0.01	0.06	0.21	0.01	0.19	0.86	0.24
Stroop - Cartão 3	ρ	-0.10	-0.86**	-0.16	0.11	0.18	0.10	0.13	0.02	0.35	-0.20
	p	0.80	0.003	0.68	0.78	0.64	0.80	0.73	0.97	0.36	0.61
Teste Stroop - Escore de Interferência	ρ	-0.02	-0.82**	-0.15	-0.17	-0.03	-0.10	-0.10	-0.20	0.07	-0.02
	p	0.97	0.01	0.70	0.67	0.93	0.80	0.80	0.61	0.86	0.97
WCST - N° de Respostas Perseverativas	ρ	-0.28	-0.09	0.64	0.50	0.60	0.35	0.63	0.42	-0.33	-0.40
	p	0.46	0.82	0.06	0.17	0.09	0.36	0.07	0.26	0.38	0.29
Fluência Verbal - Escore total	ρ	-0.20	0.29	0.21	-0.16	-0.01	0.03	-0.05	0.13	-0.44	0.01
	p	0.60	0.44	0.60	0.68	0.98	0.93	0.90	0.75	0.24	0.98
WAIS - QI Verbal	ρ	0.57	0.31	-0.23	-0.34	-0.35	-0.18	-0.42	-0.25	-0.07	0.22
	p	0.11	0.42	0.54	0.36	0.36	0.64	0.26	0.52	0.86	0.58
WAIS - QI de Execução	ρ	0.37	0.47	0.30	0.44	0.25	0.28	0.33	0.30	0.13	-0.20
	p	0.33	0.20	0.43	0.24	0.52	0.46	0.38	0.43	0.73	0.61

Nota: ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p: significância estatística (bi-caudado). RAVLT: teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; RAVLT - A6 e A7: Número de palavras recordadas nas tentativas de 6 e 7; RAVLT - LOT: total de palavras aprendidas entre as tentativas 1 a 5; RAVLT - REC: número de palavras reconhecidas em uma lista impressa. FCR: Teste da Figura Complexa de Rey. CTT: Teste de Trilhas Coloridas. WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. WAIS: Escala Wechsler de de Inteligência para adultos. *p<0,05; **p<0,01

Apêndice F - Tabelas de correlação entre as subescalas de temperamento afetivo e os escores de desempenho neuropsicológicos em pacientes depressivos

Tabela F.1 - Correlações entre as subescalas de temperamentos afetivos e os escores de desempenho neuropsicológicos de pacientes depressivos com estresse precoce (EP+: n=23)

		Temperamento Depressivo	Temperamento Ciclotímico	Temperamento Irritável	Temperamento Hipertímico	Temperamento Ansioso	Temperamento Preocupado
RAVLT - A6	ρ	-0.38	-0.34	-0.17	0.21	-0.28	-0.43*
	p	0.07	0.11	0.44	0.34	0.20	0.04
RAVLT - A7	ρ	-0.23	-0.23	-0.25	0.01	-0.49*	-0.23
	p	0.30	0.29	0.26	0.98	0.02	0.29
RAVLT - LOT	ρ	-0.22	-0.28	-0.14	0.04	-0.36	-0.34
	p	0.31	0.20	0.51	0.87	0.10	0.11
RAVLT - REC	ρ	-0.20	-0.37	-0.34	0.13	-0.23	-0.20
	p	0.36	0.09	0.11	0.55	0.30	0.37
FCR - Escore no desenho de cópia	ρ	0.12	-0.18	-0.17	0.15	-0.03	0.06
	p	0.59	0.40	0.45	0.49	0.89	0.79
FCR - Escore no desenho de memória	ρ	-0.55**	-0.10	-0.38	0.11	-0.21	-0.22
	p	0.01	0.64	0.08	0.62	0.35	0.30
Dígitos - parte Direta	ρ	-0.14	-0.42*	-0.60**	-0.09	-0.12	-0.33
	p	0.52	0.04	0.00	0.69	0.57	0.12
Dígitos - parte Indireta	ρ	0.06	-0.03	-0.34	-0.22	-0.26	0.04
	p	0.79	0.88	0.11	0.30	0.22	0.84
CTT - Tempo na Parte A	ρ	0.15	-0.16	-0.04	0.32	0.12	0.02
	p	0.50	0.47	0.85	0.14	0.58	0.94
CTT - Tempo na Parte B	ρ	0.12	-0.15	-0.25	0.24	0.10	-0.16
	p	0.60	0.49	0.24	0.27	0.64	0.47
Stroop_P3	ρ	0.15	0.09	0.25	0.34	0.02	0.10
	p	0.48	0.67	0.25	0.12	0.93	0.65
Teste Stroop - Escore de Interferência	ρ	0.24	0.09	0.25	0.30	-0.14	-0.04
	p	0.27	0.68	0.25	0.17	0.52	0.85
WCST - N° de Respostas Perseverativas	ρ	0.27	0.33	0.26	0.27	0.12	0.00
	p	0.22	0.12	0.23	0.22	0.58	0.99
WCST - N° de Erros Perseverativos	ρ	0.24	0.30	0.28	0.24	0.08	0.01
	p	0.27	0.17	0.20	0.27	0.71	0.97
WCST - N° de Categorias Completas	ρ	-0.25	-0.28	-0.50*	-0.26	-0.12	-0.17
	p	0.25	0.19	0.02	0.24	0.60	0.45
Fluência Verbal - Escore total	ρ	-0.03	-0.08	-0.01	-0.19	-0.12	-0.14
	p	0.88	0.72	0.97	0.40	0.58	0.53
QI Verbal	ρ	-0.41	-0.15	-0.40	0.06	-0.08	-0.44*
	p	0.05	0.50	0.06	0.79	0.71	0.04
QI de Execução	ρ	-0.55**	0.00	-0.35	-0.01	-0.34	-0.29
	p	0.01	0.99	0.10	0.96	0.12	0.17

Nota: ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p: significância estatística (bi-caudado). RAVLT: teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; RAVLT - A6 e A7: Número de palavras recordadas nas

tentativas de 6 e 7; RAVLT - LOT: total de palavras aprendidas entre as tentativas 1 a 5; RAVLT - REC: número de palavras reconhecidas em uma lista impressa. FCR: Teste da Figura Complexa de Rey. CTT: Teste de Trilhas Coloridas. WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. WAIS: Escala Wechsler de de Inteligência para adultos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela F.2 - Correlações entre as subescalas de temperamentos afetivos e os escores de desempenho neuropsicológicos de pacientes depressivos sem estresse precoce (EP-: n=9)

		Tempera mento Depressiv o	Tempera mento Ciclotími co	Tempera mento Irritável	Tempera mento Hipertími co	Tempera mento Ansioso	Tempera mento Preocupa do
RAVLT - A6	ρ	-0.26	-0.30	-0.31	0.34	0.37	0.21
	p	0.51	0.43	0.42	0.37	0.33	0.59
RAVLT - A7	ρ	-0.27	-0.29	-0.36	0.20	0.54	0.28
	p	0.48	0.45	0.34	0.60	0.13	0.46
RAVLT - LOT	ρ	-0.40	-0.54	-0.37	0.24	0.40	0.07
	p	0.28	0.13	0.32	0.54	0.29	0.85
RAVLT - REC	ρ	-0.40	-0.43	-0.05	0.28	0.29	0.45
	p	0.28	0.25	0.90	0.46	0.44	0.23
FCR - Escore no desenho de cópia	ρ	-0.70*	-0.61	0.13	0.30	-0.65	-0.02
	p	0.04	0.08	0.74	0.44	0.06	0.96
FCR - Escore no desenho de memória	ρ	-0.25	0.14	0.24	0.38	0.05	0.71*
	p	0.52	0.72	0.53	0.32	0.89	0.03
Dígitos - parte Direta	ρ	-0.35	-0.62	0.06	0.08	0.40	-0.19
	p	0.35	0.08	0.88	0.83	0.29	0.62
Dígitos - parte Indireta	ρ	-0.08	-0.09	-0.35	-0.42	0.43	0.29
	p	0.84	0.82	0.35	0.26	0.25	0.44
CTT - Tempo na Parte A	ρ	0.13	-0.16	-0.09	-0.13	-0.19	-0.71*
	p	0.73	0.68	0.81	0.74	0.62	0.03
CTT - Tempo na Parte B	ρ	0.51	0.30	-0.15	-0.24	0.05	-0.45
	p	0.16	0.43	0.70	0.54	0.89	0.23
Stroop_P3	ρ	0.17	-0.17	-0.20	-0.09	0.48	-0.34
	p	0.66	0.65	0.60	0.83	0.19	0.38
Teste Stroop - Escore de Interferência	ρ	-0.02	-0.24	-0.40	-0.08	0.55	-0.11
	p	0.97	0.54	0.29	0.84	0.12	0.77
WCST - N° de Respostas Perseverativas	ρ	-0.08	-0.06	0.08	0.43	0.69*	0.45
	p	0.84	0.89	0.83	0.25	0.04	0.23
WCST - N° de Erros Perseverativos	ρ	-0.16	0.00	-0.22	0.24	0.64	0.21
	p	0.69	1.00	0.57	0.54	0.06	0.59
WCST - N° de Categorias Completas	ρ	0.02	0.15	-0.29	-0.36	-0.62	-0.15
	p	0.95	0.70	0.45	0.34	0.08	0.69
Fluência Verbal - Escore total	rho	0.42	0.69*	-0.21	-0.34	0.05	0.34
	p	0.26	0.04	0.58	0.38	0.89	0.37
QI Verbal	ρ	-0.20	0.01	0.00	-0.35	-0.55	0.11
	p	0.61	0.98	1.00	0.36	0.12	0.77
QI de Execução	ρ	-0.21	-0.18	0.49	0.09	-0.39	0.04
	p	0.59	0.64	0.19	0.83	0.30	0.92

Nota: ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p: significância estatística (bi-caudado). RAVLT: teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; RAVLT - A6 e A7: Número de palavras recordadas nas tentativas de 6 e 7; RAVLT - LOT: total de palavras aprendidas entre as tentativas 1 a 5; RAVLT - REC: número de palavras reconhecidas em uma lista impressa. FCR: Teste da Figura Complexa de Rey. CTT: Teste de Trilhas Coloridas. WCST: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. WAIS: Escala Wechsler de de Inteligência para adultos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

ANEXO

Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Do Estresse Precoce à Depressão: Avaliação da atividade do eixo HPA e da função cognitiva

Área Temática:

Pesquisador: Mario Francisco Pereira Jurueña

Versão: 1

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

CAAE: 02743412.8.0000.5440

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 63628

Data da Relatoria: 09/07/2012

Apresentação do Projeto:

Este projeto visa investigar se prejuízos em funções cognitivas mediadas pelo hipocampo e córtex pré-frontal observados em pacientes com depressão estão relacionados a situações de estresse precoce e associadas a alterações no funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, que seriam refletidas em níveis anormais de cortisol salivar. Considerando isso, o objetivo do trabalho será investigar a atividade do eixo HPA e da função do hipocampo e do córtex pré-frontal na cognição de pessoas com depressão associada a história de estresse precoce. A pesquisa será realizada no serviço de psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Serão selecionados 100 participantes, sendo 60 que apresentem diagnóstico atual de depressão e 40 sujeitos saudáveis. Os integrantes do grupo clínico serão subdivididos entre os que possuem histórico de estresse precoce ou não. Os participantes do grupo clínico terão seu diagnóstico confirmado com a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI). Os participantes serão também avaliados quanto a traços de personalidade pelo Inventário de Temperamento e Caráter; gravidade clínica através da escala de Hamilton para depressão, escala de Montgomery e Asberg para Depressão, Inventário de Beck para Depressão-BDI-II, Escala de Beck para Desesperança e Inventário de Beck para Ansiedade; risco de suicídio com o Inventário Beck de Suicídio; e estresse precoce com o Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) - Questionário Sobre Traumas Na Infância (QUESI). Os participantes do estudo serão submetidos ainda a uma bateria de avaliação psicológica para avaliação das funções cognitivas. Este procedimento será realizado com os sujeitos que preencherem os critérios de participação nos grupos do estudo. Os instrumentos a serem utilizados serão Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - WAIS III, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e WCST e Teste das Figuras Complexas de Rey. A avaliação Neuroendócrinológica será realizada através da coleta de cinco amostras de cortisol salivar em um período de 24h. Os dados obtidos serão analisados através de análises estatísticas com testes paramétricos ou não-paramétricos quando for o caso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo geral do trabalho é investigar a atividade do eixo HPA e da função do hipocampo e do córtex pré-frontal na cognição de pessoas com depressão associada a história de estresse precoce.

Objetivo Secundário:

Os autores do projeto propõem como objetivos específicos: investigar a história de vida dos pacientes com transtorno depressivo a fim de verificar a ocorrência eventos adversos que geraram estresse precoce. Verificar entre a amostra de pacientes deprimidos comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, e a associação destes com estresse precoce e seus subtipos. Investigar se existe associação entre traços de personalidade, estresse precoce e medidas neuropsicológicas. Comparar a gravidade clínica da amostra de pacientes deprimidos com e sem estresse precoce. Avaliar aspectos do funcionamento cognitivo de pacientes deprimidos com e sem estresse precoce, em tarefas verbais e executivas que avaliem a função dos lobos frontais e hipocampo. Investigar se existe um perfil neuropsicológico característico de indivíduos com depressão que apresentem histórico de estresse precoce. Avaliar através dos níveis de cortisol salivar a atividade do eixo HPA ao longo de 24h em pacientes com transtorno depressivo maior que apresentem ou não histórico de

estresse precoce

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os autores a pesquisa não envolve procedimentos arriscados para o participante e que estudos que investigaram a história de violência intrafamiliar realizados em serviços de emergência e de saúde mental demonstraram que não houve riscos ou prejuízos aos pacientes quando questionados sobre histórico de violência. Esses estudos, afirmariam que a crença de que o questionamento sobre a violência intrafamiliar possa ofender ou causar constrangimento aos pacientes não apresenta consistência com os dados da realidade. Os procedimentos propostos, com entrevistas clínicas e de avaliação intomatológica, bem como a coleta de saliva para avaliação de níveis de cortisol realmente não apontam para riscos potenciais para os voluntários da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto delineado claramente, com objetivos condizentes com a apresentação do mesmo e metodologia pertinente, critérios de inclusão e exclusão claros, adequada apresentação da avaliação dos riscos para os voluntários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em relação aos termos de apresentação obrigatória, incluindo o projeto de pesquisa, o orçamento detalhado e cronograma corente, a brochura do pesquisador, a folha de rosto, a anuência dos responsáveis para execução do projeto e o TCLE foram devidamente apresentados e encontram-se adequados ao projeto proposto e em conformidade com as normas deste CEP.

Recomendações:

Aprovado, haja vista que outros projetos similares já foram aprovados por este CEP, incluindo os projetos 4372/2009 e 12628/2009

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRAO PRETO, 31 de Julho de 2012

Assinado por:

Ricardo de Carvalho Cavalli

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Por meio deste termo, você está sendo convidado (a) a participar como voluntário(a) de uma pesquisa

LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre as consequências do estresse sofrido na infância em alguns aspectos da vida de pessoas adultas.

O principal objetivo dessa pesquisa é avaliar a associação entre o histórico de estresse precoce com diagnóstico de transtornos do humor e comorbidades, alterações no eixo hormonal relacionado ao estresse e em funções cognitivas. As avaliações serão realizadas no serviço de psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, sempre por profissionais da área da saúde treinados para os procedimentos. O diagnóstico e os dados colhidos poderão ser úteis em saúde coletiva capazes de propor intervenções na área dos maus tratos infantis e na sua associação com os transtornos psiquiátricos.

A sua participação é voluntária e envolverá o fornecimento de informações sobre fatos da história da sua vida e fatos da sua situação atual ao responder questionários e entrevistas. Você receberá instruções para que preencha sozinho alguns questionários. Esses instrumentos serão entregues em envelopes, e você poderá respondê-los em casa ou em outro ambiente em que se sinta à vontade. Todos eles devem ser devolvidos no prazo de uma semana. Caso tenha dúvidas no preenchimento, haverá uma pesquisadora à disposição pra esclarecê-las e oferecer um feedback da sua avaliação.

Estamos cientes que a natureza de algumas das informações que lhe solicitaremos poderá ser penosa e delicada, e não desejamos provocar maiores sofrimentos ao relembra-las. Se você, mesmo assim, aceitar participar desta pesquisa, estaremos disponíveis para conversar sobre quaisquer sofrimentos despertados, e encaminhá-la, se necessário, para o atendimento psicológico ou médico adicional que se fizer necessário.

A sua participação pode incluir também algumas outras avaliações. Por exemplo, pode ser solicitado a você que colha amostras de saliva (cuspe) para um exame hormonal. Para isso, você será ensinado(a) a coletar um pouco de saliva em um algodão e depois guardar dentro de um tubinho e colocar na sua geladeira. Essa coleta será repetida seis vezes: às 22h, assim que você acordar na manhã seguinte, 30 e 60 minutos depois, às 9:00 horas e as 22h do dia seguinte. Há ainda a possibilidade de que uma médica peça para que você tome um comprimido algum tempo antes de fazer essa coleta em alguns dias. Nesse caso, será também necessário realizar um exame de sangue, em que uma enfermeira irá colher cerca de 20 ml (uma colher de sopa) de sangue, e cuja picada da agulha não doerá mais do que uma coleta de sangue usual. Você pode também passar por uma avaliação das suas funções cognitivas. Para isso uma psicóloga administrará alguns testes psicológicos que compõem uma bateria de testes padrão comum para todos os participantes. Além disso, uma terapeuta ocupacional poderá avaliar o seu desempenho ocupacional em diferentes domínios realizadas pelos participantes do estudo (auto-cuidado, vida prática, lazer, participação social e trabalho).

Você terá o número do telefone de um médico da nossa equipe, no caso de sentir algum desconforto. Caso, em algum momento do estudo, seja necessário encaminhamento para os serviços de saúde, você será encaminhado(a) pelo médico responsável aos serviços de saúde públicos oferecidos na comunidade.

Seus registros médicos, e as informações que você fornecer serão tratados sempre confidencialmente (mantidos em segredo). Por outro lado, evitando que você seja identificada, os resultados desse estudo poderão vir a serem publicados em revistas científicas, ou serem levados para discussão com outros profissionais da área da saúde

É importante que você saiba que a pesquisa garante a você:

- 1- Acesso, a qualquer tempo, às informações a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa.
- 2- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.
- 3- Confidencialidade, sigilo e privacidade.

Riscos e Benefícios da Pesquisa

Essa pesquisa não envolve procedimentos arriscados para você. Entretanto, cabe ressaltar que a sua participação não garante nenhum benefício imediato a você, os benefícios serão indiretos e futuros.

Informações sobre a pesquisa científica

Título dos projetos envolvidos:

- “O Impacto da História de Estresse Precoce nos Transtornos do Humor”
- “A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: O Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticóides (RG) e Mineralocorticóides (RM)”
- “Do Estresse Precoce à Depressão: Avaliação da atividade do eixo HPA e da função cognitiva”.

Unidade: Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Pesquisadoras responsáveis:

• Camila Maria Severi Martins, Terapeuta Ocupacional	Doutorandas do Curso de Pós-Graduação
• Cristiane Von Werne Baes, Psiquiatra	em Saúde Mental da Faculdade Medicina de
• Nayanne Beckmann Bosaipo, Psicóloga	Ribeirão Preto da Universidade de São
	Paulo.

Endereço: Hospital-dia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Rua Tenente Catão Roxo, 2650

CEP: 14051-140

Ribeirão Preto/SP

Telefone: (16) 3602 – 4623

Docente responsável: Prof. Dr. Mário Francisco Juruena.

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Email: juruena@fmrp.usp.br

Fone: (16)3602-4614, Fax: (16)36307961 , Celular: (16)81398456

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que, após conveniente explicação pelo pesquisador, e após ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

Ribeirão Preto, de.....de 20.....

Assinatura do participante ou de seu representante legal

Assinatura do pesquisador